

BINNEN-GAST
KINDERKLINIK
Gemeinsame Universität
AFGESCHREVEN

ACTA PÆDIATRICA

REDACTORES:

IN DANIA: C. E. BLOCH, KÖBENHAVN, S. MONRAD, KÖBENHAVN. IN FENNIA: ELIS LÖVEGREN, HELSINGFORS, ARVO YLPPÖ, HELSINGFORS. IN HOLLANDIA: E. GORTER, LEIDEN, J. HAVERSCHMIDT, UTRECHT, CORNELIA DE LANGE, AMSTERDAM. IN NORVEGIA: TH. FRÖLICH, KRISTIANIA, AXEL JOHANNESSEN, KRISTIANIA, CARL LOOFT, BERGEN. IN SUECIA: I. JUNDELL, STOCKHOLM, A. LICHTENSTEIN, STOCKHOLM, WILH. WERNSTEDT, STOCKHOLM.

EDITOR: I. JUNDELL, STOCKHOLM

VOL. V
MCMXXVI

Almqvist & Wiksells Boktryckeri-Aktiebolag
UPPSALA 1925—1926



Klinische Versuche über die Prophylaxe der Rachitis.¹

Von

I. JUNDELL.

Seit dem Jahre 1914 bin ich mit Untersuchungen über die Rachitis beschäftigt gewesen. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen (siehe die Verhandlungen der schwed. Ärztegesellschaft Sept. 1919, Hygiea 1921, Acta pæd. Vol. I und Vol. II 1922 und Vol. IV 1925) können folgendermassen zusammengefasst werden: Die Rachitis kann schnell und zuverlässig geheilt werden entweder durch die von HULDSCHINSKY im Jahre 1919 angegebene Lichtbehandlung (Bestrahlung mit ultravioletten Strahlen von der Kvartzlampe) oder durch die von mir angegebene medizinisch-dietätische Behandlungsmethode.

Nachdem ich also die Möglichkeiten und die Methoden einer schnellen und sicheren Heilung der Rachitis, wenn dieselbe schon zur Entwicklung gekommen ist, studiert habe, wandte ich mich der Frage über die Prophylaxe dieser Krankheit zu. In diesem Punkte sind die in der Litteratur vorliegenden Angaben widersprechend, und die Versuche bezüglich der Vorbeugung der Rachitis, welche bisher publiziert worden sind, scheinen nicht ganz einwandfrei zu sein, dies auch weil die modernen, ausschlaggebenden diagnostischen Methoden dabei nicht angewandt worden sind. Im vorübergehenden sei bemerkt, dass ich hier nur die Rachitis beim Menschen absehe

¹ Nach einem Vortrag in der Schwedischen Ärztegesellschaft am 24. März 1925.

und die thierexperimentellen Versuche ganz aus der Rechnung lasse.

Für die Erforschung der Möglichkeit die Rachitis vorzubeugen habe ich nun folgende Beobachtungs- und Behandlungsserie angeordnet. Ich habe ein klinisches Material gewählt, von welchem man von vorn herein sagen konnte, dass es während des ersten Lebensjahres beinahe konstant von Rachitis angegriffen wird. Ich habe nämlich als Gegenstand für die Beobachtung und Behandlung nur zu früh geborene Kinder, d. h. Kinder mit einem Geburtsgewicht von 2,500 Gramm oder weniger gewählt. Bezüglich des Vorkommens von Rachitis bei solchen Kindern äussert YLFFÖ, der ausgezeichnete Kenner der Pathologie der zu früh geborenen Kinder, folgendes (siehe Pfaunder-Schlossmanns Handbuch, III. Auflage, Bd. I. 1923): »Kaum eine einzige Frühgeburt bleibt von der Rachitis verschont. Diese Krankheit äussert sich klinisch zunächst darin, dass der Schädel am Hinterkopf weich wird. Bereits im Alter von 3—4 Wochen setzt diese Erweichung ein, und etwa im Alter von 2—3 Monaten ist der ganze Hinterkopf bei den Frühgeburten auffallend weich, um dann erst am Ende des ersten Lebensjahres wieder etwas härter zu werden. Aber nicht nur am Schädel, auch an den anderen Knochen setzt der rachitische Prozess bei den Frühgeburten auffallend früh ein. Zwar kann man dies an den anderen Knochen nicht so leicht sehen, weil die Rachitis bei Frühgeburten nicht wie bei ausgetragenen Kindern zu Verdickungen der Knochen und zur Proliferation der Epiphysen führt, sondern zunächst, wie bei der Kranoitabes, zu Schwund und Erweichung der Knochen. Verfolgt man aber im Röntgenbild die Epiphysenlinie systematisch von Geburt an, so merkt man eine in der 4.—6. Woche beginnende, langsam zunehmende Ausfransung und einen allmählichen Kalkschwund. Etwa im Alter von einem halben Jahr sind die Epiphysenlinien häufig bereits ziemlich unregelmässig, um dann allmählich wieder regelmässiger zu werden. Nur in der schwersten Form von Rachitis und bei den grösseren Frühgeburten können wir sichtbare Verdickungen der Epiphysen sehen».

Durch das Erwählen zu früh geborener Kinder hatte ich also Individuen, von welchen ich von vornherein annehmen konnte, dass sie, wenn sie nicht besonderen Massregeln unterworfen würden, von einer mehr oder wenig intensiven Rachitis ergriffen werden würden. Weiter würde es mir möglich sein, klinisch oder wenigstens röntgenologisch diese Rachitis nachweisen zu können unter Voraussetzung, dass die zu Gebot stehende Beobachtungszeit geeignet gewählt und nicht zu kurz wäre.

Wie aus meinen zwei Tabellen hervorgeht, ist es mir gelungen, für meine Untersuchung ein Material von 24 zu früh geborenen Kindern zu sammeln. Die Tabelle zeigt auch, dass es mir gelungen ist, dieselben in Beobachtung während solcher Altersperioden und so langer Zeit zu halten, dass die rachitischen Symptome während derselben hervortreten dürften und dass man, wenn dieselben hervorgetreten wären, einen Eindruck über die Bedeutung der Behandlung für den Verlauf der Krankheit erhalten dürfte.

Das Material besteht zum grössten Teil von Kindern, welche wegen angeborener Debität zur Pflege im Allgemeinen Kinderheim (Allmänna Barnhuset) aufgenommen waren. Zwei der Kinder (Fälle I und II) sind aus der Privatpraxis. Die Untersuchungen begannen im Sommer 1922 und waren am Ende des Jahres 1924 abgeschlossen. Unter den 24 Fällen befinden sich nicht weniger als 7 Zwillingpaare, ein Umstand, der besonders günstig ist für die vergleichende Untersuchung, die ich bezüglich des relativen Wertes der verschiedenen prophylaktischen Massregeln angeordnet habe. Aus den zwei Tabellen können wir leicht das Wesentlichste in der Planlegung der Untersuchung sowie Gang und Ergebnisse derselben sehen, was im Folgenden eine kurzgefasste Darstellung ermöglicht.

Die prophylaktischen Massregeln waren entweder *Lichtbehandlung*, d. h. Bestrahlung mit Kvartzlampe, oder *Phosphor-lebertranmedikation*, oder Eingabe von frischem *Eidotter*. Hinsichtlich der Einzelheiten ist zu nennen, dass mit 90 cm Lampenabstand und 3 Minuten Beleuchtungszeit angefangen wurde,

Tabelle

Fall Nummer	Journalnummer und Aufnahmetag	Geburts- tag	Geburts- gewicht gm	Altersperiode für die Be- handlung in Monaten	Dauer der Be- handlung in Monaten	Art der Behandlung*	
Zwillinge {	I ♀	7/2 1922	1 770	4 1/2—8 1/4	3 3/4	Licht	
	II ♂	7/2 1922	2 460	3 1/4—8 1/4	4 3/4	P-Lebertran	
	III	522/1922, 2/5 1922	20/8 1922	1/4—3 3/4	3 1/2	Licht	
	IV	210/1923, 22/2 1923	3/2 1923	2—10	8	P-Lebertran	
	V 1	783/1923, 14/4 1923	10/7 1923	2 620	1 3/4—7 3/4	6	P-Lebertran
	VI	784/1923, 14/4 1923	20/7 1923	1 880	1 1/2—7 1/4	5 3/4	Licht
Zwillinge {	VII 2	8021, 20/5 1923	20/8 1923	1 725	3/4—3 1/4	2 1/2	P-Lebertran
	VIII ♀	1033/1923, 28/10 1923	4/10 1923	im Alter von 1 Mon. 1 800	3/4—9 3/4	9	P-Lebertran
	IX 3 ♀	1032/1923, 28/10 1923	4/10 1923				
	X	83/1924, 20/1 1924	20/1 1924	im Alter von 1 Mon. 2 110	3/4—9 3/4	9	Licht
	XI	91/1924, 20/1 1924	20/1 1924				
				1 900	1/2—3 3/4	3 1/4	P-Lebertran
			2 000	1 1/4—11	9 3/4	Eigelb Roths Licht	
			2 390	1 1/2—11	9 1/2	P-Lebertran Roths Licht	

* No. IV, V, VII, VIII, X erhielten ausser Phosphorlebertran 0,5—2 gm Phosphas calc. tribas. puriss. pro die; alle Kinder, die Buttermehlsuppe erhielten, bekamen vom 10/5 1924 2 Theelöffel frischen Citronensaftes täglich um Barlowerscheinungen vorzubeugen. (Vergl. Note 3.)

¹ 5/10 23 Pyelocystit.

² 9/12 23 Mors an Bronchit. capill. + Bronchopneumonix.

³ 22/2 24 Otit. med. supp.; 12/5 24 Morbus Barlow.

⁴ 18/5 24 Otit. med. supp. + Pyelocystit.

I.

Profylaktische Behandlung in der Zeit	Gewicht un-mittelbar vor und nach der Behandlung gm	Ernährung vor und bis zum Ende der Behandlung*
$22/6-12/10$ 1922	4 560—6 950	Muttermilch bis zum Alter von $4\frac{3}{4}$ Monat; dann Allait. mixte mit gewöhnlichen Milchmischungen
$10/5-12/10$ 1922	5 000—7 490	Muttermilch bis zum Alter von $4\frac{3}{4}$ Monat; dann Allait. mixte mit gewöhnlichen Milchmischungen
$4/9-10/12$ 1922	2 270—3 990	Buttermehlsuppe
$4/4-5/12$ 1923	2 420—7 070	Im ersten Lebensmonate Brustmilch; dann 2 Wochen Allait. mixte mit Buttermehlsuppe. Dann ausschliesslich Buttermehlsuppe
$9/9$ 1923— $8/2$ 1924	2 920—7 300	Bis zum Alter von 6 Wochen Brustmilch; dann bis zum Alter von $2\frac{1}{2}$ Monaten Allait. mixte mit Buttermehlsuppe; dann ausschliesslich Buttermehlsuppe
$13/9$ 1923— $8/2$ 1924	2 690—6 150	Bis zum Alter von 6 Wochen Brustmilch; dann Allait. mixte mit Buttermehlsuppe $1\frac{1}{2}$ Monate; danach 1 Woche ausschliesslich Buttermehlsuppe; später wegen Dyspepsie ausschliesslich Brust 2 Monate; dann (nach dem Alter von ca. $5\frac{1}{2}$ Monat) ausschliesslich Buttermehlsuppe
$21/9-8/12$ 1923	1 880—3 490	Bis zum Alter von 2 Monaten Brustmilch oder Allait. mixte mit Buttermehlsuppe; dann ausschliesslich Buttermehlsuppe
$20/10$ 1923— $27/7$ 1924	1 920—6 700	Die ersten 2 Lebenswochen Muttermilch; dann Milchmischung; im Alter von 1—8 Monaten Buttermehlsuppe (kurze Zeit auch Eiweissmilch); später Buttermehlsuppe + Vollmilchsuppe mit 10 % Kohlenhydrat
$20/10$ 1923— $27/7$ 1924	2 120—7 490	Ernährung wie Nr. VIII
$11/2-10/5$ 1924	1 820—4 310	Brustmilch
$28/2-30/12$ 1924	2 510—8 210	Die 2 ersten Lebensmonate beinahe ausschliesslich Brustmilch, dann Buttermehlsuppe, bezw. Buttermehlsuppe + Eiweissmilch oder dazu auch Vollmilchsuppe
$28/2-12/12$ 1924	2 690—6 450	Die ersten 7 Lebenswochen hauptsächlich Brustmilch; dann ca. 3 Wochen Allait. mixte mit Buttermehlsuppe; später Buttermehlsuppe + Eiweissmilch oder dazu auch Vollmilchsuppe

* Siehe Note * S. 4.

Tabelle

Fall Nummer	Journalnummer und Aufnahme-tag	Geburts-tag	Geburts-gewicht gm	Altersperiode für die Behandlung in Monaten	Dauer der Behandlung in Monaten	Art der Behandlung	
Zwillinge	XIII ¹ ♂	114/1924, 7/2 1924	28/1 1924	1 700	1 1/4—4 3/4	3 1/2	Eigelb Roths Licht
	XIV ♀	115/1924, 7/2 1924	28/1 1924	1 500	1 1/4—6 3/4	5 1/2	P-Lebertran Roths Licht
	XV	26/1924, 6/1 1924	5/1 1924	1 650	2—6 1/2	4 1/2	P-Lebertran Roths Licht
	XVI	46/1924, 10/1 1924	7/1 1924	2 500	2—11 1/2	9 1/2	Eigelb Roths Licht
Zwillinge	XVII ♀	267/1924, 20/2 1924	2/2 1924	?	1 3/4—10 1/2	8 3/4	P-Lebertran Roths Licht
	XVIII ♀	268/1924, 20/2 1924	2/2 1924	2 440	1 3/4—10 1/2	8 3/4	Eigelb Roths Licht
Zwillinge	XIX ♀	Krankenheilm Rönne- berga 7/2 1924	25/2 1924	1 730	1 1/2—9 3/4	8 1/4	Eigelb Roths Licht
	XX ♀	Krankenheilm Rönne- berga 7/2 1924	25/2 1924	1 880	1 1/2—9 3/4	8 1/4	P-Lebertran Roths Licht
Zwillinge	XXI ² ♀	412/1924, 7/2 1924	22/4 1924	2 310	3/4—8	7 1/4	Eigelb
	XXII ³ ♀	413/1924, 7/2 1924	22/4 1924	2 450	3/4—8	7 1/4	P-Lebertran
Zwillinge	XXIII ♂	408/1924, 7/2 1924	10/4 1924	1 850	3/4—8	7 1/4	P-Lebertran
	XXIV ♀	409/1924, 7/2 1924	10/4 1924	2 260	3/4—8	7 1/4	Eigelb

¹ 18/4 24 Spasmophilie mit eclamptischen Anfällen. K. Ö. Z. bei 2 M. A. 17/6 24 Mors subita. Pat. anat. Diagnose Bronchitis ac. + Hämorrhagia in foss. cerebri med. sin.

² Lues congenita; 2/1 24 Pyelocystitis und Glomerulonephritis. Mit Hg und Neosalvarsan behandelt.

³ Lues congenita; 4/1 24 Pyelocystitis und Glomerulonephritis. Mit Hg und Neosalvarsan behandelt.

I (Forts.)

Profylaktische Behandlung in der Zeit	Gewicht un-mittelbar vor und nach der Behandlung gna	Ernährung vor und bis zum Ende der Behandlung*
$20/3-18/6$ 1924	1 920—3 750	Die ersten 2 Lebensmonate Brustmilch; dann Allait. mixte mit Buttermehlsuppe bzw. (wegen der Spasmophilie) mit Sahnemehlzuckermischung)
$20/3-18/6$ 1924	1 810—5 380	Ernährung die ersten 2 Lebensmonate Brustmilch; dann $2\frac{1}{2}$ Monate Allait. mixte mit Buttermehlsuppe; später ausschliesslich Buttermehlsuppe.
$6/3-21/7$ 1924	2 450—4 860	Brustmilch bis zum Alter von $2\frac{1}{2}$ Lebensmonaten; dann Allait. mixte mit Buttermehlsuppe 1 Monat; dann ausschliesslich Buttermehlsuppe
$6/3-19/12$ 1924	3 600—7 550	Die ersten 3 Lebenswochen ausschliesslich Brustmilch; dann Allait. mixte mit Halbmilch bzw. Buttermehlsuppe bis zum Alter von ca. $2\frac{1}{2}$ Monaten; später Buttermehlsuppe bzw. Vollmilchsuppe
$27/3-18/12$ 1924	2 800—7 640	Muttermilch im ersten Lebensmonat; dann 3 Wochen Milchmischung; später Buttermehlsuppe, bzw. Buttermehlsuppe + Vollmilchsuppe
$27/3-18/12$ 1924	3 050—8 100	Ernährung wie Fall No. XVII
$18/4-20/12$ 1924	2 330—5 510	Muttermilch die ersten 7 Lebenswochen, dann einige Tage Muttermilch + Buttermehlsuppe; später Buttermehlsuppe bis zum Anfang des 7. Lebensmonates, dann Milchmischung
$18/4-20/12$ 1924	2 880—6 300	Ernährung wie Fall No. XIX
$14/3-19/12$ 1924	2 330—4 030	Die ersten 3 Lebenswochen hauptsächlich Brustmilch; dann während ca. $2\frac{1}{2}$ Monate Allait. mixte mit Buttermehlsuppe; später Milchmischung
$14/3-19/12$ 1924	2 380—4 360	Ernährung wie Fall No. XXI
$14/3-20/12$ 1924	2 250—7 150	Die ersten 3 Lebenswochen beinahe ausschliesslich Brustmilch; dann bis zum Alter von beinahe 7 Monaten Allait. mixte mit Buttermehlsuppe, später Buttermehlsuppe
$14/3-20/12$ 1924	2 630—7 480	Ernährung wie Fall No. XXIII

* Siehe Note * S. 4.

Tabelle

Fall Nummer			Altersperiode für die Be- handlung in Monaten	Dauer der Behandlung in Monaten	Art der Behandlung	Craniotabas nachdem die Behandlung gedauert Monate									Epiphysen- bezw. nachdem gedauert				
						2	3	4	5	6	7	8	9	2	3	4	5		
Zwil- linge	I	♀	4 1/2—8 1/4	3 3/4	Licht	+	±	±						0	0	0			
	II	♂	3 1/4—8 1/4	4 3/4	P-Lebertran	+	±	±	0					0	0	0			
	III		1/4—3 3/4	3 1/2	Licht	+	+						±	±					
	IV		2—10	8	P-Lebertran	+		±	±	±	0	0	±		0	0			
	V		1 3/4—7 3/4	6	P-Lebertran	±	±	0	0	0			0		0	0			
	VI		1 1/2—7 1/4	5 3/4	Licht	++	+	±	±	±			0	0	0	0			
	VII		3/4—3 1/4	2 1/2	P-Lebertran	+													
Zwil- linge	VIII	♀	3/4—9 3/4	9	P-Lebertran	+		+	+	±	±	±	±		±				
	IX	♀	3/4—9 3/4	9	Licht	+		+		±	0	±	0		0				
	X		1/2—3 3/4	3 1/4	P-Lebertran		+							0					
	XI		1 1/4—11	9 3/4	Eigelb Roths Licht	++	++	++	+	±	±	±	±	0	+	+	+		
Zwil- linge	XII		1 1/2—11	9 1/2	P-Lebertran Roths Licht	++	+	±	±	±	±	0	0	0	0	0			
	XIII	♂	1 1/4—4 3/4	3 1/2	Eigelb Roths Licht	++	++	+						0	0	0			
	XIV	♀	1 1/4—6 3/4	5 1/2	P-Lebertran Roths Licht	++	++	++	++					0	0	±	±		
	XV		2—6 1/2	4 1/2	P-Lebertran Roths Licht	++	++	+						0	0	0	0		
	XVI		2—11 1/2	9 1/2	Eigelb Roths Licht	+	+	±	±	±	±	0	±	±	±	±			
	XVII	♀	1 3/4—10 1/2	8 3/4	P-Lebertran Roths Licht	+	±	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
Zwil- linge	XVIII	♀	1 3/4—10 1/2	8 3/4	Eigelb Roths Licht	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	XIX	♀	1 1/2—9 3/4	8 1/4	Eigelb Roths Licht	++	++		+	±	0	0		0	0	0	0		
Zwil- linge	XX	♀	1 1/2—9 3/4	8 1/4	P-Lebertran Roths Licht	++	++		+	±	0	0		0	0	0	0		
	XXI	♀	3/4—8	7 1/4	Eigelb	±	±	±	±	±	0			0	0	0	0		
Zwil- linge	XXII	♀	3/4—8	7 1/4	P-Lebertran	±	±	±	±	±	0			0	0	0	0		
	XXIII	♂	3/4—8	7 1/4	P-Lebertran	+	+	+	±	0	0			0	0	0	0		
Zwil- linge	XXIV	♀	3/4—8	7 1/4	Eigelb	+	+	+	±	0	0			0	0	0	0		

¹ Für Capitatum und Hamatum ist nur der grösste Durchmesser angegeben; für den

II.

schwellungen Rosenkranz die Behandlung Monate				Röntgenologisch feststell- bare Anomalien nach- dem die Behandlung gedauert Monate									Grösse der vor- handenen Knochen- kerne im Handwur- zelgelenk am Ende der Behandlung. ¹ Millimeter	Mgm Phosphor in 100 cem Blut- serum (Analysen von Dr. WEJD- LING) nachdem die Behandlung gedauert Monate								
6	7	8	9	2	3	4	5	6	7	8	9		1	2	3	4	5	6	7	8	9	
				0	0	0						Cap. 5,3, Ham. 3,5										
				0	0	0	0					Cap. 6,0, Ham. 4,6										
					±																	
0	±	±				±	0	0		0		Cap. 5,2, Ham. 4,0										
0				0	0	0	±	±				Cap. 3,7										
0				±		0	0	0														
				±																		
±	±	±	±					+	±	±	±	Cap. 5,0, Ham. 3,0								5,4		
0	0	0	0					0	0	±	0	Cap. 4,1, Ham. 3,2								5,9		
												Rad. epif. 5,1×2,5										
						±						Cap. 5,4, Ham. 3,4										
+	+	±	±	0	±	+	±	±	±	0	0					4,8					6,5	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	±	±	±					6,8					7,2	
				0	±	±									5,0	5,0						
				0	0	0	0									3,6						
				0	0	±	±									4,8						
±	±	±	+	0	±	+	±	±	±	±	+	Cap. 3,2, Ham. 1,4				4,7					4,1	
0	0	0	0	0	0	0	0	±	±	±	±	Cap. 5,1, Ham. 3,5				5,8					7,5	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Cap. 4,6, Ham. 3,1				5,0					7,5	
0	0	0		0	0	0	±	0	0	0					6,5						5,8	
0	0	0		0	0	0	±	±	0	0		Cap. 3,8, Ham. 2,0				6,3						
0	0			0	0	0	0	0	0						4,8					5,9		
0	0			0	0	0	0	0	0			Cap. 4,6, Ham. 3,0			4,4					7,1		
0	0			0	0	0	±	±	±						5,7					6,6		
0	0			0	0	0	0	0	0			Cap. 4,5, Ham. 3,4			6,8					6,2		

Radiusepifysekern der grösste Frontal- und Vertikaldurchmesser.

und dass die Bestrahlung 2—3 Mal wöchentlich vorgenommen wurde. Während dem Gange der Behandlung wurde der Lampenabstand successive event. bis zu 60 cm vermindert und die Beleuchtungszeit event. bis zu 20 Min. verlängert. Was die Phosphorlebertranbehandlung betrifft, so bestand dieselbe darin, dass die Kinder je nach dem Alter 1, 2 oder 3 Theelöffel Tran pro Tag mit $\frac{1}{4}$ mgm Phosphor in jedem Theelöffel erhielten. In einigen Fällen wurde neben dem Phosphorlebertran 0,5—1,5—2 gm Phosph. calc. tribas. puriss. pro die gegeben. Die Eidotterbehandlung bestand darin, dass die Kinder je nach dem Alter 1, 2 oder 3 Theelöffel frischen ungekochten Eidotter erhielten.¹

Das Behandlungsergebnis kann aus der Tabelle II abgelesen werden, nachdem ich die Bedeutung der Zeichen angegeben habe. Bei Craniotabes bedeutet +, dass eine mässige solche vorlag. Als mässig habe ich eine Craniotabes bezeichnet, bei welcher die Fontanellen nicht fest waren zu einer Zeit, wo sie normaliter fest sein sollen, oder wo die von den Fontanellen gebildeten Knochenlücken absehbar grösser waren, als für das Alter normal ist, und wo ausserdem die Sutura sag. und Suturae lambd. offen waren und dabei ganz deutliche Erweichung der Knochenränder in der Ausdehnung von einem bis einigen cm von der Mitte der Sutura zeigten. Eine Craniotabes, die stärker als die eben angegebene war, z. B. Erweichung des grössten Teiles des Hinterhauptes ist mit ++ bezeichnet. Eine unbedeutende Craniotabes habe ich mit ± bezeichnet (beispielsweise habe ich Erweichungen von ungefähr folgender Ausdehnung mit ± bezeichnet: grosse Fontanelle mehr weniger vergrössert und mit mehr oder weniger weichen Rändern und dabei gleichzeitig weiche Flecke von ca. Fingerkuppengrösse in den Suturae lambd. und ausserdem event. unbedeutende Erweichungen in der Sutura sag.). Das Vorkommen von minimalen abnormen Erweichungen habe ich mit

¹ Nebenbei sei bemerkt, dass das Eigelb, das ich seit einer langen Reihe von Jahren in meinen antirachitischen Kostsätzen verwandt hatte, kein einziges Mal irgendwelche Unannehmlichkeiten verursachte. Von A. HESS ist das Eigelb als spezifisches antirachiticum im Jahre 1923 benutzt worden.

+ bezeichnet. 0 bei Craniotabes bedeutet, dass, wenn man auf das Alter des Kindes Rücksicht nahm, keine abnormen Erweichungen des Schädels zu finden waren. Anschwellungen an den Epifysen bzw. Rippen, welche gut ausgeprägt, doch aber nicht intensiv waren, habe ich mit + bezeichnet. Veränderungen an den Epifysen stärker als diejenigen, welche dies Zeichen verdient haben, sind nicht vorgekommen. Das Zeichen + bei den Epifysenveränderungen bedeutet, dass es sich um ganz leichte, aber doch ziemlich unzweifelhaft über die Norm gekommene Anschwellungen der Epiphys-Diafysgrenzen handelte. + bedeutet, dass die Anschwellungen an den Epifys-Diafysgrenzen so unbedeutend waren, dass ich im Zweifel war, ob man es nicht vielleicht nur mit einer in das Normale fallende Anschwellung der Epifys-Diafysgrenzen zu tun hätte.

Für die Röntgenogramme bedeutet das Zeichen + eine gut ausgeprägte rachitische Struktur des Bildes, ohne dass jedoch der rachitische Prozess als intensiv zu bezeichnen war. Röntgenbilder mit stärkeren Veränderungen sind überhaupt nicht vorgekommen. Das Zeichnen + für das Röntgenogramm bedeutet das Vorkommen von sehr leichten rachitischen Veränderungen an den Epifysenlinien, z. B. eine leichte schalenförmige Einbuchtung oder eine leichte Auffranzung eines Diafysenendes. Das Zeichen + bedeutet, dass das Röntgenogramm minimale Zeichen eines nicht ganz normal verlaufenden Verknöcherungsprozesses zeigte, z. B. feine, quer über die Endparteien der Diafysen gehende Linien mit etwas gesteigerten Kalkgehalt oder Diafysenenden mit einer auffallend breiten und dichten Verkalkungslinie gegen den Epifysenknorpel. Hier ist zu bemerken, dass die Röntgenogramme ausschliesslich das rechte Handgelenk betreffen und dass die Röntgenuntersuchungen in der Röntgenabteilung des Maria Krankenhauses ausgeführt worden sind (Chef: Doktor ÅKERLUND).

Sehen wir von unwesentlichen Einzelheiten ab, so zeigt das hier tabellarisch vorgelegte Material, dass die prophylaktischen Massregeln in allen Fällen ausser 3 im Stande waren, die Entstehung einer röntgenologisch gesehen nennenswerter Rachitis zu verhindern. Nur in 3 Fällen (die Fälle VIII, XI, XVI)

entsprachen nämlich die röntgenologischen Veränderungen der Bezeichnung + und dies auch nur wohl bald vorübergehend (röntgenologisch erwiesen für die Fälle VIII und XI). Da die Veränderungen im Röntgenbilde von entscheidender Bedeutung für die Diagnose sind, so ist hiermit der Wert der prophylaktischen Massregeln klargelegt, und können wir behaupten, dass eine genügend früh angefangene, genügend lang fortgesetzte Behandlung mit Phosphorlebertran, Eidotter oder Licht in der Regel im Stande ist, den Ausbruch einer Rachitis vorzubeugen. Sogar wenn es sich um ein Material handelt, das so predisponiert für Rachitis ist wie die zu früh geborenen Kinder, tritt nur in Ausnahmefällen eine röntgenologisch nennenswerte Rachitis ein und dieselbe ist ausserdem schnell vorübergehend. In keinem meiner 24 Fälle zeigte das Röntgenbild eine hochgradige Rachitis.

Im Vergleich mit den Ergebnissen dieser Röntgenuntersuchungen bietet ja die klinische Beobachtung über die Beschaffenheit der Epifysen geringeres Interesse. Das Beobachtete widersprach jedenfalls nicht den Schluss, zu welchem die Röntgenbeobachtungen leiteten. Nur in 2 Fällen haben die Anschwellungen der Epifysenenden bzw. der Rosenkranz die Bezeichnung + berechtigt und dies wohl auch nur vorübergehend. Im Übrigen fehlten Epifysenanschwellungen ganz, waren dieselben zweifelhaft oder sehr unbedeutend.

Schwerer ist es sich über die Erweichungen des Schädels zu äussern. Die Tabelle II zeigt zwar, dass die meisten Fälle noch nach 2-monatlicher Behandlung mehr oder weniger ausgebreitete Schädelерweichungen zeigten. Die Natur solcher Erweichungen im Schädel der zu früh geborenen Kinder ist aber sehr diskutabel. Es kann sich zwar um rachitische Erweichungen handeln, laut manchen Forschern sind aber solche Erweichungen wenigstens oft von ganz anderer Art (Knochengewebe von ganz normaler Struktur und nur zu geringem Kalkgehalte auf Grund einer mangelhaften kongenitalen Kalk-einlagerung). Da dem so ist und da die Tabelle II deutlich zeigt, dass die beim Beginn und in der ersten Zeit der Behandlung sich vorfindenden eventuell sich auch ausbreitenden Schädelерweichungen später im Laufe der Behandlung konti-

nuierlich und regelmässig abnehmen, so spricht dies jedenfalls dafür, dass die Behandlung im Stande war, wenigstens nach einiger Zeit die Kalkablagerung im Knochengewebe zu fördern, wenn es auch nicht *an und für sich* zeigt, dass die Behandlung eine rachitische Craniotabes heilte bzw. die Entwicklung einer rachitischen Craniotabes verhinderte. Dieser letzte Schluss wird erst aus dem Gesamtergebniss gestattet.

Betreffs den Gehalt des Blutes an Phosphor, welcher ja jetzt als ein besonders wichtiger und zuverlässiger Ausdruck für das Vorhandensein bzw. das Fehlen von Rachitis bezeichnet wird, so zeigen die von meinem Assistenzarzt Doktor WEJDLING ausgeführten Bestimmungen folgendes. Der Phosphorgehalt des Blutes in den von mir behandelten Fällen war, nachdem die Behandlung eine längere Zeit fortgesetzt hatte, normal oder so gar übernormal. Nur in einem einzigen Falle lag der Phosphorgehalt des Blutes, nachdem die Behandlung während 8 Monate fortgesetzt hatte, unter dem Normalwerte. Dies ist der Fall XVI, welcher mit Eidotter behandelt worden ist. Dieses Kind hatte nach einer Behandlungsdauer von 3 Monaten 4,7 mgm Phosphor in 100 ccm Serum; nachdem die Behandlung 8 Monate gedauert hatte, war der Phosphorwert zu 4,1 mgm gesunken. Dieses Kind war auch das einzige von allen den 24 Kindern, welches nach *längerer* Behandlung in dem Röntgenbilde ausgeprägte Zeichen von Rachitis zeigte. Die Mehrzahl der übrigen Phosphorwerte, welche nach einer längeren Behandlungszeit erhalten wurde, kann als auffallend hoch bezeichnet werden. Dies ins besondere wenn man darauf Rücksicht nimmt, dass alle die untersuchten Kinder zu der Zeit, als eine zweite Bestimmung vorgenommen wurde, schon ziemlich alt waren (wenigstens 8 Monate). Es verhält sich nämlich nach Doktor WEJDLING's bisherigen Beobachtungen so, dass die Phosphorwerte bei den Säuglingen mit zunehmendem Alter sinken, und dass die Zahl 5,8 mgm — WEJDLING's Zahl für den Normalwert bei Säuglingen — ein Mittelwert ist, welcher aus Bestimmungen an 4 Kindern, die jünger als 8 Monate waren, hervorgegangen ist. Die entsprechenden

Mittelwerte ein Paar anderer Verfasser sind 5,2 resp. 4,4 mgm Phosphor in 100 cem Serum.

Auch die chemischen Untersuchungen haben also bestätigt, dass die hier angewandten Behandlungsmethoden effektiv waren. Ein weiterer Beweis dafür ist zu finden in den Blutuntersuchungen WEJDLING's an einigen der behandelten Kinder einige Zeit nach dem Abschluss der prophylaktischen Behandlung. Diese Nachuntersuchungen zeigten nämlich, dass der Phosphorgehalt des Blutes kürzere oder längere Zeit nach dem Aussetzen der prophylaktischen Behandlung sank.

Natürlicherweise habe ich es versucht, ein Urtheil darüber zu gewinnen, welches von den angewandten Verfahren, Lichtbehandlung, Phosphorlebertran bzw. Eigelb, die stärkste prophylaktische Wirkung gegen Rachitis habe. Ein solches Urtheil lässt sich indessen aus meinem Material nicht ziehen, wie aus dem näheren Studium der Tabelle II hervorgeht. Weder im klinischen noch im röntgenologischen oder im chemischen Bilde treten solche Unterschiede hervor, dass man aus diesem, für die Erledigung dieser letzten Frage doch zu kleinen Material, den Schluss ziehen könnte, dass der einen oder anderen Methode vor der anderen den Vorzug zu geben sei. Im Gegenteil spricht das hier vorliegende Material dafür, dass die drei Methoden ziemlich gleichwertig sind. Wäre dem nicht so, so würden sich wohl grössere und mehr konstante Unterschiede gefunden haben wenigstens zwischen den beiden Geschwistern der 7 beobachteten Zwillingpare als in der Tabelle verzeichnet sind. *Weitere Untersuchungen in dieser wichtigen Frage sind indessen von Nöten.*

Hier sei noch hinzugefügt, dass die Effektivität der in meinen Versuchen angewandten prophylaktischen Methoden um so deutlicher hervortritt, als die beobachteten, zu früh geborenen Kinder unter Verhältnisse gesetzt worden sind, die laut dem, was wir wissen, besonders rachitogen waren. *Die Kinder wurden nämlich alle während der ganzen Behandlungsdauer mehr oder weniger reichlich ernährt.* Sie wurden auch, sobald sie etwas älter wurden, in der Regel künstlich ernährt und wurde hierbei hauptsächlich Buttermilchsuppe verwandt. Diese Nahrung

hat zwar gewisse sehr grosse Vorteile, wenn es sich um artifizielle Ernährung zu früh geborener Kinder handelt, sie hat aber, scheint es mir, mehr rachitogene Eigenschaften als viele andere künstliche Mischungen.

In einigen der Fälle wird die Effektivität der Behandlung noch dadurch accentuiert, dass die günstige Wirkung vortrat, trotzdem dass ein wichtiger, der Rachitis gegenwirkender Faktor während der ganzen Behandlungszeit ausgeschlossen wurde. Ich meine hier die der Rachitis entgegenwirkende Kraft der ultravioletten Stralen des Sonnenlichtes. Nicht weniger als 10 meiner Fälle verweilten nämlich während der ganzen Behandlungszeit *in rotem Licht*, welches in der Weise erhalten wurde, dass rotes Papier an die Fenster der Pflegesäle geklebt wurde. Auch in diesen Fällen zeigte sich die profylaktische Antirachitisbehandlung effektiv.

Das Gesagte zeigt, wie es mir scheint, dass die Rachitis eine Krankheit und eine Volkskrankheit ist, die leicht zu überwinden ist.

Beitrag zur Frage der Beziehungen zwischen Rachitis und Kraniotabes.

Von

J. AXEL HÖJER.

a) Aus der Literatur über Kraniotabes.

Das Problem der Beziehungen der Kraniotabes zur Rachitis muss sicherlich immer noch, wie STILL es mit Recht getan hat, als verworren bezeichnet werden. Das beruht auf mehreren Ursachen. Fürs erste ist eine Einigung über die Definition der Kraniotabes noch nicht erzielt worden. Seit ELSÄSSER (1) 1843 den weichen Schädel, die »Kraniotabes«, als eine Folge der Rachitis bezeichnete, hat man allgemein zwei Formen dieses Zustandes unterschieden, eine kongenitale und eine erworbene. Während KASSOWITZ (2), MARFAN (3), LESAGE (4), HUGHES (5) den Namen »Kraniotabes« auch für die erstere gebrauchen (»Kraniotabes superior seu foetalis«), sprechen die meisten Forscher mit WIELAND (6) von einem kongenitalen Weischädel und reservieren die Bezeichnung »Kraniotabes« für eine nach der Geburt auftretende Erweichung vorher festen Knochens (FEER (6), HOCHSINGER (7), STILL (8), ROLLESTON (9)). In diesem letzteren Sinne ist der Terminus Kraniotabes in meinem Aufsatz gebraucht.

Auf den Wesen des kongenitalen Weischädels soll hier nicht näher eingegangen werden. FINKELSTEIN (10) und andere haben neuerdings die Ansicht ausgesprochen, dass die Beziehungen dieser Erscheinung zur Rachitis noch nicht end-

gültig entschieden sind. Ich selbst habe an der Hand einiger Fälle von »fortschreitendem Weischädel« (Wieland) gelegentlich ihrer Demonstration in der Pädiatrischen Gesellschaft zu Stockholm vor fünf Jahren dieselbe Ansicht zu motivieren versucht.

Eine zweite Ursache der von STILL erwähnten Verwirrung besteht darin, dass die Fragestellung bei Erörterung der Beziehung zwischen Kraniotabes und Rachitis nicht immer mit der nötigen Schärfe formuliert wurde. Ich sehe hier vom Hydrozephalus und anderen selteneren lokalen Ursachen der Kraniotabes ab. Ich spreche hier auch nicht von der Syphilis. Nach BARLOW (11) und PARROT (12) haben mehrere französische und englische Forscher, in späteren Jahren vor allem MARFAN (3), CUTLEY (13), HUTCHINSON (14), ROLLESTON (9), die Syphilis als die einzige oder die wichtigste Ätiologie der Kraniotabes angeführt. Wenigstens für uns in Skandinavien kann davon keine Rede sein. Obschon ein Schüler Marfans, habe ich im ganzen Ausgangsmaterial (600 Kinder) nur zwei Fälle von Lues congenita gefunden, und bei keinem von beiden bestand eine Kraniotabes.

Alle Forscher scheinen darüber einig zu sein, dass Rachitis sehr oft die Ursache der Kraniotabes ist. ELSIE DALYELL und HELEN MACKAY (15) haben neuerdings die Gründe für diese Annahme zusammengestellt, aus welchen sie dann — wie dies häufig aber unberechtigt geschieht — stillschweigend zu schliessen scheinen: Da die Rachitis als Ursache so vieler Fälle der Kraniotabes nachzuweisen ist, ist sie auch als Ursache der übrigen Fälle anzusehen. Weiterhin erwähnen sie nämlich die Kraniotabes schlechtweg als ein rachitisches Symptom. Die Unzulässigkeit dieser Schlussfolgerung ist indes einleuchtend. So hat beispielsweise die histologische Untersuchung gewisser Fälle von Kraniotabes ausgebreitete osteoide Säume nachgewiesen. Diese Befunde können jedoch nicht ausschliessen, dass die Kraniotabes in gewissen anderen Fällen ein nicht rachitisches, sagen wir z. B. ein physiologisches Symptom sein könnte, in Fällen also, von denen man gar nicht erwarten kann, dass sie so oft zur Sektion kommen.

Im allgemeinen wird das grösste Gewicht darauf gelegt, dass die Majorität der Kinder mit Kraniotabes, wenn sie unbehandelt bleiben, später andere Zeichen von Rachitis erkennen lassen. Die letztgenannten Autoren nehmen für die Kinder in dem Wiener Institute, in welchem sie arbeiteten, an, dass dies für dreiviertel der Kraniotabesfälle einträfe. Was jedoch aus der Arbeit nicht hervorgeht, ist ob Wiener Kinder aus derselben Bevölkerungsschicht, zur gleichen Jahreszeit und aus derselben Altersklasse nicht vielleicht überhaupt durchwegs rachitische Symptome in gleicher Proportion aufgewiesen hatten.

Die kasuistischen Beiträge zu dieser Frage sind nicht eben zahlreich. Jeder erfahrene Kliniker hat ja darüber eine grosse Erfahrung, und dass die Antworten auf die Frage in diametral entgegengesetzte Richtungen gehen, dürfte zum Teil durch Verschiedenheiten des Materials bedingt sein, auf das die einzelnen Kliniker ihren Standpunkt gegründet haben. Seitdem die Ansichten FRIEDLEBENS (16), der 1860, wie vor ihm RITTER (17), für eine physiologische Form der Kraniotabes eingetreten war, im Jahre 1880 energischen Widerspruch von seiten BOHNS (18) gefunden hatten, der unter Hinweis auf die verspätete Zahnung der Fälle FRIEDLEBENS sie als rachitisch ansprach, waren die Anhänger einer physiologischen Kraniotabes in der Literatur in ausgesprochener Minorität. WEST (19) zit. nach HENOCH (20), COMBY (21), ROLLESTON (9) wollen den Gedanken einer physiologischen Kraniotabes nicht vollständig ablehnen. HUTINEL (22) und TIXER (22) meinen, dass Kraniotabes wohl immer ein rachitisches Symptom sei, dass aber, wie es scheint, häufig keine anderen Symptome dieser Krankheit nachkämen. WICHMAN (23), dessen Material jedoch nur aus Kindern in den ersten 3 Lebensmonaten besteht, spricht von der Möglichkeit einer »Pseudorachitis«. HESS (24) meint neuerdings, dass die Kraniotabes kein untrügliches Merkmal für Rachitis sei. Er weist besonders auf die Schwierigkeit hin, eine erworbene Weichheit von einer angeborenen zu unterscheiden. Dass dies oft bei einer ersten Untersuchung unmöglich ist, war früher von PFAUNDLER (25) und STILL (8)

erwähnt worden. Auch bei Vorliegen einer erworbenen Erweichung meint indes HESS (26), sei deren Verhalten zu Rachitis sowie die ganze Frage in bezug auf die Stellung der Osteoporose zu Rachitis noch nicht endgültig gelöst. TISDALL berichtete kürzlich über Fälle mit leichter Kraniotabes und normalem Phosphatwert im Blute, Fälle, die er von der Rachitis scheiden und zu einer Osteoporose-Gruppe rechnen will. BLOCH, Kopenhagen, hat lange gelehrt, dass Kraniotabes im ersten Halbjahr oft nicht Rachitis bedeutet. BARON teilt mit, dass diese Ansicht in Moskau von den jüngeren Pädiatern geteilt werde, während die älteren daran festhalten, dass Kraniotabes ein sicheres Zeichen von Rachitis sei. HAMILTON (28) schreibt 1920: »It is possible, that some of the so called rachitic symptoms of the prematures have nothing to do with rachitis, but are symptoms of simple osteoporosis. It is noteworthy, that this excessive softening of the flat bones of the skull is often found in breastfed prematures in the best hygienic conditions, spared from infections and gaining rapidly in weight. The general condition of these infants, their often remarkable vitality makes one doubt, whether they are suffering from a rather severe disease. Clinical observation as well as theoretical speculation therefore justifies the assumption of a non-rachitic origin of their symptoms in many cases.« Einige amerikanische Forscher (54 und 55) sind ebenso neuerdings geneigt, einen obligatorischen Zusammenhang zwischen Rachitis und Kraniotabes abzulehnen. HAMILTON berichtet die Krankengeschichten von 4 Frühgeburten, die er näher studiert hat. Im Jahre 1922 aber, bezeichnet HAMILTON (29) in einem vollständigeren Bericht über diese Studien die Kraniotabes dieser Kinder ohne weiteres als rachitisches Symptom und nimmt also ohne Erörterung und ohne Vorbehalt für diese Fälle von Kraniotabes eine rachitische Ätiologie an, gegen welche er zwei Jahre vorher gute Gründe vorgebracht hatte. Mit seiner geänderten Annahme befindet er sich indes, wie KORENSCHEWSKY (10) betont, in Übereinstimmung mit der Mehrzahl der Verfasser, die noch vorbehaltlos daran festhalten, dass Kraniotabes ein untrügliches Zeichen von Rachitis ist (HOCHSINGER (7)). In unseren

pädiatrischen Handbüchern finden wir diesen Standpunkt vertreten u. a. bei APERT (31), BAGINSKY (32), FEER (6), FINKELSTEIN (10), KASSOWITZ (2), v. PFAUNDLER (25), POYNTON (33), STOELTZNER (34), WIELAND (35, 36). Zum Schluss seien noch einige solche Äusserungen zitiert, die sicher viel zur Beeinflussung der allgemeinen Meinung in dieser Richtung beigetragen haben:

BOHN (18): »Die Weichheit an den Schädelknochen ist und bleibt allemal der Anfang des rachitischen Prozesses. Ich brauche nicht auszuführen, welche wichtige Folgerungen die Praxis aus dieser diagnostischen Auffassung zu ziehen hat.»

MARFAN (3) (1922): »Le craniotabes, qu'il soit congénital ou acquis, est une altération rachitique».

CZERNY (38) (1923): »Mit der Kraniotabes ist der Bestand einer Rachitis sichergestellt».

b) Ausgangsmaterial.

Als Arzt in Solna nächst Stockholm, hatte ich Gelegenheit in der Zeit vom 1. November 1920—1. Oktober 1924 die Säuglinge dreier Fürsorgeanstalten in den drei Amtsbezirken Hagalund, Huvudsta und Råsunda wöchentlich persönlich zu untersuchen. Diese Ortschaften haben zusammen etwa 12,000 Einwohner. Die zwei erstgenannten konnten noch vor 15 Jahren als proletäre bezeichnet werden, mit einer Geburtsziffer von 37 ‰ und einer Säuglingssterblichkeit von 15 %. Es ist fast 100 Jahre her, dass solche Ziffern für ganz Schweden galten. Die Verhältnisse in Solna haben sich indes im Zusammenhang mit gewissen Veränderungen in der sozialen Struktur des Sprengels und mit einer verbesserten Hygiene allmählich so umgestaltet, dass die Geburtsziffer für die in die Untersuchung einbezogenen Jahre auf 17—18 ‰ und die Säuglingssterblichkeit auf 6,4—7,4 % herabging, Zahlen die mit den derzeit für das ganze Land geltenden ungefähr übereinstimmen. In Hagalund und Huvudsta wohnen meist Arbeiter, in Råsunda Arbeiter und Beamte.

Von den in diesen Orten und ihrer nächsten Umgebung

im angegebenen Zeitraum geborenen Kindern wurden 605, das ist mehr als die Hälfte, von mir in den Fürsorgeanstalten untersucht.¹ 57 % der Kinder wurden im ersten oder zweiten Lebensmonat, 90 % im ersten Halbjahr vorgestellt. Die einzelnen Säuglinge wurden zwischen 1 und 50 mal untersucht; im Mittel jedes Kind ca. 15 mal. Bei über einem Drittel aller Fälle erstreckt sich die Beobachtungszeit über mehr als 9 Monate. In der Regel wurde den Angehörigen angeraten, die Säuglinge im ersten Lebensquartal jede Woche, im nächsten jede zweite Woche, im dritten Quartal jede dritte Woche und im vierten einmal im Monat zur Untersuchung zu bringen.

3—7 % der Kinder (die Ziffern sind Grenzzahlen für die verschiedenen Jahre) haben Muttermilch überhaupt nicht oder durch weniger als zwei Wochen erhalten. 50—64 % haben länger als 3 Monate ausschliesslich Brustnahrung genossen. Bei früherer Verabreichung von Kuhmilch lag die Ursache meist in der Abwesenheit der Mutter wegen Arbeit ausser dem Hause und in diesem Falle wurde »Allaitement mixte« mit 1 oder 2 Suppenmahlzeiten verordnet. Im siebten Monat setzte man mit »freier Diät« (gemischte Kost) nach JUNDELL (39) ein — mit einer Milchmenge von fünf, höchstens sieben Deziliter pro Tag. Bei allen Kindern über einem Monat kam in der Zeit von Oktober—Mai eine tägliche Dosis von einem Teelöffel Lebertran und von mindestens einem Teelöffel antiskorbutischen Saftes zur Verordnung.

17 von den 424 aus der Beobachtung geschiedenen Kindern waren gestorben, die meisten an Influenza epidemica. Mehrere von diesen waren erst aus Anlass dieser akuten Erkrankung, die dann letal verlief, in die Ordination gebracht worden. Ähnlich verhielt es sich mit etwa 30 Fällen, die im Laufe dieser Jahre unter der Diagnose Rachitis verzeichnet wurden.

Über die Gewichtsverhältnisse bei all diesen Kindern wird in einer besonderen Studie berichtet (S. 44).

¹ Die folgenden Zahlen beziehen sich auf die Jahre 1920—1923. Von den Kindern, die im Jahre 1924 verzeichnet wurden, steht die Mehrzahl noch unter Beobachtung. Die Säulingssterblichkeit Solnas ist 1924 bis 5,2 % heruntergegangen.

Von den 605 untersuchten Kindern haben 70 erworbene Erweichungen der Schädelknochen aufgewiesen. Davon wurden 23 ohne weiteres als deutlich rachitisch diagnostiziert; über einige dieser Fälle wird in der Kasuistik berichtet (Nr. 48—53). Von allen übrigen 47 werden Auszüge aus den Protokollen mitgeteilt.

c) Kasuistik.

- I. Kinder mit Kraniotabes ohne andere sichere Anzeichen von Rachitis, Nr. 1—47.
 1. Geburtsgewicht über 2,750 g., Nr. 1—31.
 - a) Ausschliesslich Brustnahrung durch mehr als drei Monate Nr. 1—14
 - b) Brustnahrung durch mehr als drei Monate aber mit gleichzeitiger Zugabe von Kuhmilch » 15—26
 - c) Nur Kuhmilch von der dritten Woche » 27—31
 2. Geburtsgewicht unter 2,750 g., Nr. 32—47.
 - a) Ausschliesslich Brustnahrung durch mehr als drei Monate » 32—39
 - b) Brustmilch durch dieselbe Zeit neben Zugabe von Kuhmilch » 40—46
 - c) Nur Kuhmilch von der dritten Woche » 47.
- II. Kinder mit Kraniotabes nebst anderen Anzeichen von Rachitis: Nr. 48—53. Die übrigen Fälle dieser Gruppe, die aus 23 Kindern besteht, sind hier nicht mitaufgenommen.

Der Raumersparnis halber werden negative Befunde: Fehlen pathologischer Epiphysenaufreibungen, Rosenkranz etc. nur ausnahmsweise angeführt.

Abkürzungen: geb. = geboren, G.G. = Geburtsgewicht, Font. = Fontanelle, Ux = von mir x mal untersucht.

Anm. Um eine Partie des Knochens als *weich* zu bezeichnen, habe ich das Fehlen jedes Federns, jedes Gefühls, dass sich unter dem Finger Knochen befinde, gefordert.

1. Alf L—t, geb. 20. VI. 24. G.G. 3,200 g. 11. VII. 3,300. Occipitale weich auf der rechten Seite in der Nähe der kleinen Font. Das ganze rechte Occipitale dünn, eindruckbar. 8. VIII. 56 cm. 4,070 g. 5. IX. Körper recht voll, fest. Grosse Font. 1×1 cm., Kanten dünn. Sut. lambd. sin. im Ausmass von 3 cm Länge und 1 cm Breite weich. Strammer Junge ohne sonstige Zeichen von Rachitis. 19. IX. wie am 22. IX. Röntgenbef.: »Keine nachweisbaren Knochenveränderungen im Gebiet des rechten Handgelenks. Ein hanfsamengrosser Knochenkern im Capitulum.« U. 6.

Epikrise: Vielleicht angeborene Weichheit des Occipitale, die während des ganzen ersten Quartals zunimmt. Im Alter von 3 Monaten zeigt Röntgenb. einen hanfkorngr. Knochenkern im Capitulum. *Kraniotabes nicht rachitischen Ursprungs.*

2. Tore T., geb. 6. V. 24. G.G. 3,600 g. 23. V. Kräftig. Cataracta congen. bilat. 19. IX. 7,650 g. Prächtige Körperfülle und Tonus. Nachgiebige Seitenfontanellen. Ausschiessl. Brustnahrung. 10. X. Recht grosse weiche Stellen um die Sut. lambd. dx., nach vorne im Parietale und nach hinten im occipitale. 14. X. Röntgenb. (5. Mon.): »Das Bild des rechten Handgelenkgebietes zeigt keine rachitischen Knochenveränderungen. Diaphysenden von Radius und Ulna scharf begrenzt und gleichmässig. Im Capitulum und Hamatum knapp erbsengrosse Knochenkern.« 22. X. Allgzt. vorzüglich, weiche Stellen im Schädel grösser. Bestimmung des Phosphorgehaltes im Blutserum nach Iversen 6,6 mg/100 ccm. 8. XI. (6 Mon.): Um die Sut. lambd. dx. und sin. in ihrem ganzen Ausmass zweifingerbreite weiche Stellen. Sonst kein Anzeichen von Rachitis. Bekommt nur Brustmilch. 6 Zähne nahe dem Durchbruch. Sitzt selbständig. U. 15.

Epikrise: Prächtiges Brustkind mit einem G.G. von $3\frac{1}{2}$ kg., das im Sept., 3 Monate alt, nachgiebige Seitenfontanellen, im Oktober ausgebreitete weiche Parteen zeigt. Im Alter von 5 Mon. ist das Röntgenbild der Handgel.-Gegend normal, mit ausgebildeten Knochenkernen im Capitulum wie im Hamatum, Phosphatwert im Blute normal, während die weichen Parteen des Schädels an Umfang zunehmen. *Kraniotabes nicht rachitischen Ursprungs.*

3. Karl Otto Bz., geb. 7. V. 23. G.G. 2,800 g. 4. VII. 4,300 g, 53 cm. Körper recht voll fest. Gr. Font. 2×2 cm, harte Ränder. Hinterhaupt fest. 23. X. Kraniotabes levis; 3 mal tgl. ein Teelöffel Lebertran. 20. X. Kraniotabes fortbestehend. U. 9.

Epikrise: Ausschliesslich brustgen. Kind, bei welchem im Alter von 5 Mon. im Okt. Kraniotabes auftritt.

4. Olle N—n., Bruder von Fall 51. Geb. 11. IV. 22. G.G. 4,000. 9. X. 7,100 g, 69 cm. Strotzend, fester Panniculus. Gr. Font. 2×2 cm, Ränder fest. Zweiöregrosse weiche Stelle im Occipitale auf beiden Seiten. — Nur Brustnahrung. Ord.: Ol. jecor. ass., 2×1 Des., Lact. calc., 2×1 g. 6. XI. 2 Zähne. Einöregrosse weiche Stelle auf der linken Seite. 11. XII. Hinterhauptkn. fest. Tonus und Turgor gut. 9. IV. (1 Jahr): Gr. Font. nahezu geschlossen. Hinterhauptkn. fest. Steht, geht. Mässig fester Panniculus. 8 Zähne. U. 7.

Epikrise: Ausschliessl. bei der Brust aufgezogenes, halbjähriges Kind, G.G. 4 kg, das im Oktober Kraniotabes aufweist, der trotz Lebertran und Kalk erst nach 2 Mon. verschwindet.

5. Maud R—g, geb. 24. VI. 22. G.G. 3,300. 5—6 Brustmahlzeiten tgl. 15. IX. 4,900 g, 56 cm. Fettpolstermässig. Hintere Suturenränder weich. Ol. jecor. as., 2×1 Teelöffel. 22. XII. Kraniotabes, 1×2 cm, auf der linken Seite des Hinterhauptes. 29. XII. Kraniotabes vermindert, 11. I. geheilt, 2. II. leichte Kraniotabes auf der linken Seite. 9. II. geheilt. 15. VI. Gutentwickeltes Kind, mässig fester Panniculus. Stützt sich gut, 6 Zähne. Keine Zeichen von Rachit. U. 35.

Epikrise: Halbjähriges Kind, bei welchem trotz überwiegender Brustnahr. und seit 3 Mon. durchgeführter Lebertranmedikation weiche Stellen im Hinterschädel auftreten, die ausheilen und für kürzere Zeit wiederauftreten.

6. Barbro J—n, geb. 18. IV. 24. G.G. 3,000; 50 cm. 14. V. Guter Panniculus, guter Turgor. 30. VII. Gr. Font. eben fingerspitzenengross, mit wenig nachgiebigen Rändern. Längs der Sut. lambd. 2 fingerbreite weiche Stellen. 3. IX. Erweichungen nun weiter vorn gelegen. 17. IX. weiche Stellen nur unterhalb

der Sut. lambd. unbedeutend. 18. IX. Röntgenunters. (5 Mon.) »Aufnahme der rechten Handgelenksgegend zeigt keine Anhaltspunkte für Rachit. Die Diaphysenenden des Radius und der Ulna sind scharf und gleichmässig. Im Capitatum ein gut hanfkorngr. Knochenkern.« 24. IX. Voller Körper, festes Fleisch. Stützt sich. Tonus, Farbe, Laune gut. Gr. Font. nahezu geschlossen, harte Ränder. Sut. lambd. dünne aber nicht mehr weiche R. 1. X. 1 Zahn. U. 16.

Epikrise: Im Juli—Sept. treten bei einem 3—5 monatl. Kind, das nur Brustnahr. erhält, weiche Stellen am Hinterhaupt auf. Klinisch spricht sonst alles gegen Rachit., auch die Röntgenunters.

7. Olle V—t. Geb. 4. V. 24. G.G. 3,600. 25. VI. Kräftiger Junge. 4,400 g, 58 cm. Muskulatur etwas hypertonisch. 5—6 Brustmahlzeiten. 23. VII. Gute Entw. 30. VII. Beträchtliche weiche Stellen längs der Suturen auf der 1. Seite. 2×1 Teelöffel Lebertran. 5. VIII. Die Erweichungen des Schädels unbedeutend. 17. IX. Sut. lambd. in ihrer unteren Hälfte auf beiden Seiten weich. Mässig fester Panniculus. 24. IX. (4 1/2 Mon.) 8,200 g, 66,5 cm. Mässiger praller Fettpolster. Stützt sich, sitzt. Gr. Font. fingerspitzengross, harte Ränder. Sut. lambd. zeigt nun etwas dünne, aber keine weichen Stellen. Röntgen 25. IX. Rachitische Knochenveränderungen sind auf der Platte der rechten Handgelenksgegend nicht nachweisbar. Knochenkerne im Capitatum und Hamatum. U. 14.

Epikrise: Bei einem 2—4 Mon. alten, ausschliessl. bei der Brust aufgezogenem Kind treten im Juli—Sept. längs der Sut. lambd. weiche Stellen auf, welche trotz Lebertranmedikation 2 Mon. bestehen bleiben. Alle übrigen klinischen Zeichen sprechen sowie die Röntgenunters. für die Diagnose: Kranio-
tabes nicht rachitischen Ursprungs.

8. Wanja N—ll, geb. 13. IV. 24. G.G. 3,800. 2. V. (3 Wochen): Kräftiges Mädchen. 3,950 g, 53 cm. 5—6 Brustmahlzeiten. 4. VII. Gr. Font. gut querfingerbreit, leicht federnde Ränder. Unbedeutende fingerbreite Erweichungen längs der Sut. lambd. 10. X. Mässig voll, fest. 7,550 g, 62 cm. Gr. Font. 2×2, feste Ränder. Hinterhaupt fest. U. 12.

Epikrise: Bei einem 2 Mon. alten, ausschliessl. bei der Brust aufgezogenen Kind, G.G. 3,800 g, treten im Juli Erweichungen am Hinter Schädel auf. Sonstige klinische Zeichen, normale Längenentwicklung etc. sprechen gegen Rachitis.

9. Solveig T—d. Geb. 10. VII. 23. G.G. 4,030. 19. IX. (2 Mon.) Körper mässig voll, ziemlich festes Fleisch. Guter Tonus. Gr. Font. $3 \times 2 \frac{1}{2}$. Hinterhaupt fest. 17. XI. Unbedeutende weiche Stelle am Hinterhaupt rechts. 27. XI. Ol. jecor. as., 2×1 Dessertlöffel. 1. XII. Hinterhaupt fest. 5. I. 24. gesund und frisch. Ziemlich ausgebreitete Erweichung am rechten Hinterhaupt. 1. X. (14 Mon.) 77 cm. Gr. Font. weniger als fingerspitzenlang, harte Ränder. Hinter Schädel hart. Panniculus nicht ganz fest. 4 Zähne. Soll im Alter von 9 Mon. die ersten 2 Zähne bekommen und begonnen haben zu gehen. Röntgen 3. X.: »Das Bild des r. Handgelenks zeigt keine Anhaltspunkte für Rachitis. Diaphysenenden scharf begrenzt und gleichmässig. Die Knochenkerne im Hamatum und Capitulum sind erbsengross. In der distalen Radiusepiphyse findet sich ein reiskorngrosser Knochenschatten und in der proximalen Epiphyse des 1. Metakarpalknochens einer von Hanfkorngrosse.« U. 7.

Epikrise: Ein drei Monate altes Kind, das ausschliessl. Brustnahrung und seit 3 Wochen eine Suppenmahlzeit bekommen hat, zeigt weiche Stellen am Hinterhaupt, die unter Lebertranmedikation verschwinden, aber wiederkommen. Die übrigen klinischen Erscheinungen, die Entwicklung und Röntgenuntersuchung im Alter von 14 Mon. sprechen eher gegen das Vorhandensein von Rachitis.

10. Yngve K—t. Geb. 1. X. 22. G.G. 2,950. 3. XI. (5 Wochen) 3,650 g, 53 cm. Kräftiger Junge von geringer Körperfülle, gutem Tonus. Stützt sich. Hält den Kopf. 22. XII. Tracheitis ac. 5. I. Doppelseitige Kraniotabes. 11. I. Kraniotabes geheilt. Festes und gutentwickeltes Kind. 3. VIII. Zähne $4/2$. Entwicklung gut. 29. IX. 9,100 g, steht, geht, mässig fester Panniculus. 7 Zähne. Gr. Font. 1×1 cm. Keines Zeichen von Rachitis. U. 18.

Epikrise: Bei einem drei Mon. alten Kind mit ausschliessl. Brustnahrung treten im Januar rasch vorübergehende weiche Stellen am Hinterhaupt auf. Die übrigen klinischen Symp-

tome und die Entwicklung sprechen gegen das Vorhandensein von Rachitis.

11. Margot Ö—d, geb. 5. VII. 23. G.G. 3,020. 5. VII. (2 Wochen): gut entwickeltes Kind mit Conjunktivitis, 3,150 g, 51 cm. 31. VIII. Körperfülle mässig, festes Fleisch, 4,350 g. Stützt sich. Gr. Font. fingerspitzgr. 18. I. 24.: Andeutung einer Erweichung im linken Parietale. 15. II. (7 Mon.) Hinterhaupt fest. 1 Zahn. 28. II. 2 Zähne. Körperfülle mässig, Fleisch fest. Prächtiges Mädchen. 12. IX. (14 Mon.) 8 Zähne. Geht mit Unterstützung, stellt sich auf. Fester Körper und harte Knochen. Gr. Font. geschlossen. Epiphysenaufreibungen in normalem Ausmass. 9,500 g. U. 22.

Epikrise: Bei einem 6 monatlichen Kind, das ausschliessl. Brustmilch bekommen hatte, tritt im Januar rasch vorübergehend eine weiche Stelle an einem Parietale auf. Die sonstigen klinischen Zeichen und die Entwicklung sprechen gegen Rachitis.

12. Kerstin E—n. Geb. 10. XII. 21. G.G. 3,800. 22. II. 22. Gutentwickeltes Brustkind mit Fissura ani. 4,525 g. Ol. jec. as., 1 Teelöffel tgl. 19. IV. Körper voll. Doppelseitige Kraniotabes, besonders anf der 1. Seite. Ol. jec. as., 3×1 Teelöffel. 17. V. Kraniotabes nur auf der 1. Seite. 31. V. Hinterhaupt fest. Erst bei stärkerem Druck lässt sich die Dünne des 1. Occipitale konstatieren. 6. XII. Gut entwickeltes Kind, ging schon im Alter von 8 Monaten. 7. III. (15 Mon.) prächtiges Kind. 6 Zähne. Körperfülle mässig, Fleisch fest. Gr. Font. fingerspitzengr. 9,700 g. U. 24.

Epikrise: Bei einem 4 Monate alten, ausschliesslich an der Brust aufgezogenen Kind, das schon 2 Monate lang tgl. 1 Teelöffel Lebertran bekommen hatte, tritt im April Erweichung am Hinterhaupt auf. Die übrigen klinischen Symptome sprechen gegen das Vorhandensein einer Rachitis.

13. Ingrid G—n. Geb. 16. X. 21. Schwester von Nr. 14. G.G. 3,330. 11. I. 22. Gut entwickeltes Kind, 5,700 g, 60 cm, 5 Brustmahlzeiten. 15. III. Suppenmahlzeit. 12. IV. Allgemeinzustand vorzüglich. Beginnende Kraniotabes auf der rechten Seite des Hinterschädels. 26. IV. Kraniotabes stärker. Epiphy-

senauftreibungen an Unterschenkelknochen und Rippen ziemlich gross. 7. VI. etwas überfüttertes aber prächtiges Kind. Hinterhaupt fest. Epiphysenaufreibungen in normalen Grenzen. 16. VIII. 6 Zähne. Richtet sich auf. 30. VIII. 8 Zähne. Prächtiges Kind, nichts auszusetzen. 10,000 g. U. 17.

Epikrise: Bei einem 5 Mon. alten Brustkind, das seit 3 Wochen eine Suppenmahlzeit bekommt, treten im April weiche Stellen am Hinterhaupt auf, die sich trotz Lebertranmedikation ausbreiten. Die übrigen klinischen Symptome und die Entwicklung (8 Zähne im 10. Mon.) sprechen gegen das Vorhandensein von Rachitis.

14. Birgit G—n, geb. 29. XII. 23. Schwester von Nr. 13. G.G. 3,130. 18. VI. (5 $\frac{1}{2}$ Mon.): Körperfülle vorzüglich, 7,300 g. 5—6 Brustmahlzeiten. Farbe gut, munter. Stützt sich auf die Beine. Beträchtliche Kraniotabes auf dem ganzen Hinterkopf. Ol. jecor. as. 3×1 Teelöffel. 23. VII. Kraniotabes vermindert, 8,200 g. Sehr gutes Aussehen. 3. IX. 2 Zähne, 4 nahe dem Durchbruch Gr. Font. fingspitzengr., harte Ränder. Reichlicher fester Panculus. Tonus gut. 18. IX. Röntgenunters. (9 Mon.): »Es wurden Aufnahmen beider Handgelenksgegenden gemacht, ausserdem ein Frontalbild des 1. Knies. Die distalen Diaphysenenden von Radius und Ulna, auf beiden Seiten gleich, sind etwas aufgetrieben, aber sonst sind keine rachitischen Veränderungen nachweisbar. Also keine schalenförmige Entkalkung, keine aufgefranst Diaphysenenden. Knochenkerne in der distalen Radius-epiphyse, in Hamatum und Capitatum. Ähnliche Veränderungen in den zum linken Kniegelenk gehörigen Diaphysenenden. Im übrigen keine Knochenveränderungen.« 24. IX. Sehr beweglich, richtet sich auf, steht, sitzt. Fett reichlich, fest, Tonus gut U. 5.

Epikrise: 5 Mon. altes Brustkind, G.G. von 3 kg, bei dem im Juni beträchtliche Erweichungen auf dem Hinterkopf auftreten. Klinische Symptome und Entwicklung sprechen gegen das Vorhandensein von Rachitis. Röntgenunters. (9 Mon.) zeigt etwas aufgetriebene Epiphysenenden aber im übrigen keine Anhaltspunkte für Rachitis.

15. Lars Ö—m, geb. 19. XI. 22. G.G. 3,580. 18. XII. (1 Mon.): 3,400 g. Vor 2 Wochen Influenza, Furunkulose, Me-laena. Panniculus knapp. Mutter hat beginnende Mastitis.

5×Brust+ Czernys Buttermilchnahrung 4×25. 20. II. Abgesetzt. Im März allmählicher Übergang zu $\frac{2}{3}$ Milch, 1 Liter mit 10 gestrichenen Teelöffeln Zucker und 4 Teelöffeln Mehl als Brei. 9. IV. Beginnende Erweichung an den Nähten des r. Hinterhauptes. 30. IV. Hinterkopf fast hart. 7. V. Unbedeutende Erweichung an der r. Seitenfont. 26. VI. 2 Zähne. Strammer Junge, 7,700 g. Schädel fest. U. 18.

Epikrise: Kind, das 1 Mon. lang nur bei Brustmilch, in den 2 folgenden bei gemischter Kost aufgezogen worden war, bei welchem im Alter von 4 Mon., nachdem es 6 Wochen hindurch tgl. 1 Teelöf. Lebertran genommen hatte, unbedeutende Erweichungen an den Nähten des Hinterkopfscheitels auftraten. Keine sonstigen Anhaltspunkte für Rachitis.

16. Åke N—g, geb. 20. III. 24. Bruder von Nr. 25, G.G. 3,120. 5 Brustmahlzeiten; im 2. Mon. Czernys Buttermilchnahrung, 5×35, als Beigabe, im 5. Mon. auf 5×75 erhöht. 30. IV. (5 Wochen) 3,500 g. Spärlicher nicht fester Panniculus. 18. VI. Kraniotabes auf 2-öregrossen Gebieten an den Seitenfont. Bleich. Lebertran 2×1 Teel. 30. VII. Unbedeutende Spuren von Kraniotabes an der r. Seitenfont. Der Schädel sonst fest. 27. VIII. Kräftig, stützt sich. 18. IX. Röntgenunters. (6 Mon.): »Es wurden Aufnahmen beider Handgelenksgebiete gemacht. Die Diaphysenenden sind etwas verbreitert, besonders an der Ulna, aber auch am Radius, beiderseits gleich. Dagegen ist keine Auffransung oder schalenförmige Entkalkung vorzufinden, weshalb eine Röntgendiagnose nicht möglich ist. Hanfkorngr. Knochenkerne in Hamatum und Capitatum.» 24. IX. Steht, sitzt, richtet sich auf, fasst. Panniculus mässig, fest und prall. Schädel fest, nur an einzelnen Punkten etwas federnd. 61 cm lang. U. 12.

Epikrise: Ein hauptsächlich bei der Brust aufgezogenes Kind mit einem G.G. von 3 kg, das im 3. Mon. an den Seitenfont. rasch vorübergehende Erweichungen aufweist. Die übrigen klinischen Symptome sowie die Röntgenunters. sprechen gegen das Bestehen einer Rachitis.

17. Solveig A—n, geb. 20. IV. 24. G.G. 4,100 g. 2. V. (12 Tage) 3,650 g, 54 cm. 5 Brustmahlz. Im Alter von 5 Mon. erhält es wegen Beschäftigung d. Mutter ausser Haus Beinahrung (2 Kuhmilch-, 3 Brustmahlz.). 18. VII. 5,900 g. Unbedeutende

weiche Stellen an den Seitenfont. 19. IX. An den Seitenfont. Knochen dünn, eindrückbar. Gr. Font. $1,5 \times 1,5$, harte Ränder. 22. IX. Röntgenunters. (5 Mon.): »Keine rachitischen Veränderungen im r. Handgelenksgebiet. Im Capitatum ist ein Knochenkern von Linsengrösse. Im Hamatum ein kl. punktförmiger Knochenkern.« 26. IX. 66 cm, 8 Zähne. 10. X. Gr. Font. $1,5 \times 1,5$, Ränder fest. Panniculus reichlich fest. Steht, geht mit Stütze, Schädel fest. U. 17.

Epikrise: Vorzugsweise bei der Brust aufgezogenes Kind mit G.G. von 4 kg, bei welchem im Juli, im Alter von 3 Mon., weiche Stellen an den Seitenfont. auftreten. Die übrigen klinischen Symptome (ausgez. statische Funktionen, 8 Zähne im Alter von 5 Mon.) und Röntgenbef. (frühes Auftreten von Knochenkernen) sprechen für eine Kraniotabes nicht rachitischen Ursprungs.

18. Sören L—s, geb. 11. II. 24. G.G. 3,300. 3. III. (3 Woch.) 3,300 g, 54 cm. Pes varus dx. 19. V. Schädel fest. 30. VI. Kraniotabes, 2-kronengr. auf der linken, kinderhandtellergr. auf der r. Seite. Hatte Brust mit Zugabe von $\frac{1}{2}$ Milch bekommen, vom 15. VI. an nur Kuhmilch. 18. VIII. Noch immer etwas weich auf der Höhe des Scheitels. 2 Zähne (4 Mon.) Tonus und Turgor gut. 7,050 g, 65 cm. 9. IX. Schädel fest. U. 10.

Epikrise: Ein Kind mit einem G.G. von mehr als 3 kg, bei welchem vom Juni—August, im Alter von 4—6 Mon., grosse Erweichungen am Hinterhaupt auftreten. Die übrigen klinischen Symptome sprechen entschieden gegen das Vorhandensein von Rachitis.

19. Stig J—n, geb. 10. VI. 23. G.G. 3,140. 18. VII. (5 Wochen) 3,850. $5 \times$ tgl. die Brust. Starke exsudative Manifestationen über dem ganzen Körper. 29. VIII. Panniculus mässig, fest. 4,600 g. Tonus gut. 3. X. 5,700 g. Bekommt Zugabe von $\frac{2}{3}$ Milch. Kraniotabes. 27. X. Kraniotabes fast geheilt. U. 6.

Epikrise: 3 monatliches, hauptsächlich bei Brustmilch aufgezogenes Kind, bei welchem im Oktober Kraniotabes auftritt.

20. Henry L—t, geb. 4. XI. 21. G.G. 4,600. 16. II. (6 Wochen) Intertrigo universalis. Sonst nichts Bemerkenswertes. 5 Brustmahlz. 17. III. 7,350 g. 4 Brust-+Suppenmahlz. aus Halbmilch. 7. IV. Beginnende Erweichung. im r. Occipitale. Hatte noch keinen Lebertran bekommen. Jetzt 3×1 Teel. 21. IV. Feist, 8,150 g. 28. IV. Keine Kraniotabes, 8,250 g. 12. V. Beginnende Kraniotabes auf beiden Seiten des Hinterkopfs. Weiter strotzend fett, 8,400 g. 26. V. (4 Mon.) 8,560. Hinterkopf fest. Sitzt, greift, ist lebhaft, lallt. 15. IX. 2 Zähne. Erhebt sich im Bett. 13. X. 6 Zähne. 3. XI. 11,450 g. Prächtiger Junge. Reichlicher fester Panniculus. Gr. Font. finger-spitzengr. Brustkorb fest, unterer Rand etwas ausgeschweift. Epiphysenaufreibung in normalem Ausmass. Bekam Lebertran vom April—Juli. U. 24.

Epikrise: 5 Mon. altes, vorwiegend bei Brustmilch aufgezogenes Kind, das im April Kraniotabes bekommt. Erhält Lebertran 3×1 Teel., und die Kraniotabes verschwindet, tritt aber trotz fortgesetzter Lebertranmedikation wieder auf. Klinische Symptome und Entwicklung sprechen gegen das Vorhandensein von Rachitis.

21. Evert A—n, geb. 24. X. 21. G.G. 3,200. 9. XII. (7 Wochen) 3,200 g. Das Kind war ausschliessl. bei der Brust aufgezogen und weist infolge von Inanition an der Brust Atrophie auf. Die Mutter hat eine eingezogene Warze auf der r. Brust. Ord.: 6 Brustmahlz. + 500 $\frac{1}{2}$ Milch (35 g Zucker), rasch ansteigend bis 10. III. 22. 6 Brustmahlz. + 850 $\frac{2}{3}$ Milch. Vom 9. XII. Ol. jecor. as. 2×1 Teel. 5. V. 22. 7,200 g. Schwache rechtsseitige Kraniotabes. Keine Zähne. 5 Brustmahlz. + 1 Liter $\frac{2}{3}$ Milch. 19. V. 7,400 g. Keine Erweichungen zu palpieren. 20. X. 10,020 g. Ausreichende Körperfülle, fest. Schönes Kind. U. 18.

Epikrise: Ein 5 Mon. altes Kind, das etwas Brustmilch aber hauptsächlich Kuhmilch und von seinem 1 Mon. 2 Teel. Lebertran tgl. bekommen hat, weist im Mai eine Kraniotabes auf, die nach Steigerung der Kuhmilchmenge mit der Gewichtszunahme rasch verschwindet. Dieser Verlauf und die sonstigen klinischen Zeichen sprechen gegen das Vorhandensein einer Rachitis.

22. Hans B—m, geb. 20. XII. 22. G.G. 3,300. 20. XII. (3 Wochen). Bekommt die ersten 3 Mon. zum Teil Brustnahrung, aber meistens Kuhmilch, vom 29. III. an nur Kuhmilch, 950 g. $\frac{2}{3}$ Milch. Vom 20. II. 2×1 Teel. Lebertran. Am 26. IV. 5,750 g. Kraniotabes, am stärksten auf der rechten Seite. Fontanellenränder etwas weich. Lebertran 3×1 Teel. 10. V. Verstärkte Erweichung. 23. V. Kraniotabes vermindert. 7. VI. Schädel fast fest. 6,800 g. 3. I. (1 Jahr) Gutentwickeltes Kind. Geht allein. Panniculus 2, fest. 5 (6) Zähne. Gute Farbe. Kein Zeichen von Rachitis. U. 31.

Epikrise: 5 Mon. altes Kind, das ausser Kuhmilch 3 Mon. lang etwas Brustmilch und vom 2. Mon. ab tgl. 2 Teel. Lebertran bekommen hat, zeigt im April Erweichungen, die nach erhöhten Lebertrandoesen zunehmen, um dann im Juni zu heilen.

23. Anna Greta E—n, geb. 28 XI. 22. G.G. 3,500. 12. I. (6 Wochen) 4,320 g, 55 cm. Panniculus mässig, fest. Bauch etwas gross. Bekam $5 \times$ die Brust + Beigabe von $\frac{1}{4}$ Milch. Ord.: Lebertran, 2×1 Teel. 5 Brustmahlz. + 400 Halbmilch. 23. II. 5,550 g. Kraniotabes. 15. III. K. geringer. 5,840 g. 20. IV. Spuren von Erweichung im r. Parietale. 11. V. Verschwunden. 14. IX. 10,150 g, 6 Zähne, richtet sich auf. Reichlicher, recht fester Fettpolster. Gr. Font. nahezu geschlossen. Hinterschädel fest. Mässiger Rosenkranz. Epiphysenaufreibungen in normalem Ausmass. 30. XI. (1 Jahr) 10,150. 9 Zähne, 72 cm. Alles normal. U. 21.

Epikrise: Ein 3 Mon. altes Kind, das teils Brust-, teils Kuhmilch und seit dem Alter von 6 Wochen 2×1 Teel. Lebertran erhielt, bekommt im Februar eine Kraniotabes, zuerst im Occipitale und dann im r. Parietale. Nach $2 \frac{1}{2}$ Mon. ist der Schädel fest, ohne dass andre Zeichen einer Rachitis auftreten. Später wird ein mässiger Rosenkranz beobachtet, aber die übrigen Anzeichen sprechen gegen das Vorhandensein einer Rachitis.

24. Ulla G—n, geb. 24. XI. 20. G.G. 3,250. 29. XII. (1 Mon.): Ausschiessl. bei der Brust aufgezogen, 3,900 g. Reichlicher Fettpolster, fest. Weicher Hinterschädel. 19. I. 4,250. Zugabe von Kuhmilch. U. 7.

Epikrise: Ein 1 Mon. altes Brustkind. G.G. 3,250, weist im Dezember einen weichen Hinterschädel auf. Unmöglich, sich über die Natur dieser Weichheit zu äussern.

25. Astrid N—g, geb. 22. II. 23. Schwester von Nr. 16. G.G. unbekannt. 10. I. (6 Wochen) 4,000 g. Vitium org. cordis. congen. Bekam die Brust ganz ohne Einteilung. Körperfülle recht reichlich. Etwas gr. Bauch. Im März beginnt die Mutter mit Zugabe von Kuhmilch, vollständig unregelmässig. 11. IV. 5,650 g. Bauch gross. Tonus herabgesetzt. Gr. Font. $2,5 \times 2,5$. Beginnende Erweichung an der r. Seite des Hinterschädels. 4. VII. Plagiozephalie. Gr. Font. $2 \times 1,5$. Ränder hart. Panniculus mässig, schlaff; stützt sich etwas, sitzt nicht. 27. X. 2 Zähne. 8. XII. 4 Zähne. Stellt sich auf. 9,000 g. Röntgenunters. 18. IX. 24. (10 Mon.): »Derzeit keine rachitischen Veränderungen im r. Handgelenksgebiet. Die distale Radiusepiphyse ist bohnengr. Knochenkerne in Capitulum, Hamatum und Triquetrum vorhanden.« U. 11.

Epikrise: 4—6 Mon. altes Kind, aus e. armen und dürftigen Heim, das mit der Brust auch Kuhmilch ganz regellos bekam; zeigt im April—Juni Erweichungen am Hinterkopf. Gewisse *klinische Anzeichen deuten auf eine Rachitis*. Später vorgenommene Röntgenunters. kann diese Diagnose nicht verifizieren.

26. Hans O—n, geb. 10. VI. 24. G.G. 3,650, 4. VIII. 4,750 g. 18. VIII. 4,750. Bisher nur die Brust, jetzt Beigabe von Kuhmilch, rasch ansteigend bis zu 1 Liter $\frac{2}{3}$ Milch. 8. IX. Linker Hinterschädel dünn. Gr. Font. fingerspitzengr., Ränder fest. 15. IX. Etwas mager. Lebertran 1 Teel. tgl. 22. IX. Weichheit auf Scheitelhöhe, links von der kl. Font. — Tonus und Turgor normal. 29. IX. Gr. Font. fingerspitzengr., Ränder fest. Weichheit in der r. Sut. lambd., 2×3 cm. Röntgenunters. 24. IX. (3 $\frac{1}{2}$ Mon.): »In d. r. Handgelenksgegend keine rachitischen Knochenveränderungen nachweisbar. Noch keine Knochenkerne.« 13. X. Schädel fest. Sonst nichts auszusetzen. U. 10.

Epikrise: 3 Mon. altes Kind, teils bei der Brust, teils daneben mit Kuhmilch aufgezogen, zeigt im Sept. eine Woche nach Lebertranmedikation eine Erweichung auf der Höhe des

Scheitels. Die übrigen klinischen Symptome sprechen gegen eine Rachitis. Einem negativen Ausfall der Röntgenunters. kann in diesem Alter kein Wert für die Diagnose beigemessen werden.

27. Olle W—r, geb. 7. VI. 21. G.G. 3,400. 6. VII. (1 Mon.) 3,800 g, 54 cm. Aufgezogen mit Kuhmilch in steigenden Dosen. 30. XI. 2 Zähne. 22. XI. 4 Zähne. Ol. jecor. as. 1 Teel. tgl. 15. III. 9,500 g, freie Diät. 26. IV. 9,900 g. Kraniotabes auf der r. Seite des Nackens. 10. V. Keine Kraniotabes. 7. VI. (1 Jahr) Geht, indem es einen Stuhl vor sich herschiebt. Spärrliches, festes Fettpolster. Gr. Font. fingerspitzengr. 10,400 g. U. 21.

Epikrise: Kind mit einem G.G. von über 3 kg, natürlich ernährt, das im elften Mon. bei freier Kost (nach JUNDELL), nachdem es 2 Monate lang Lebertran genommen hatte, vorübergehende Erweichung des Occipitale auf der einen Seite zeigt, ohne andre klinische Merkmale für Rachitis.

28. Lennart L., geb. 8. X. 21. G.G. 2,790. 16. XI. (6 Wochen) 3,600 g, 54 cm. Geringer Panniculus. Ol. jecor. as. 1 Teel. tgl. Die Stärke der Kuhmilchmischung am 4. I. auf 3 mal $\frac{2}{3}$ Milch. 2 mal $\frac{1}{2}$ Milch, je 175 g erhöht. Vom 18. I. Feers Mischung 5×175. 8. III. 5 mal 200 g $\frac{2}{3}$ Milch. 26. IV. Leichte Kraniotabes. Epiphysenaufreibungen in normalem Ausmass. 2 Zähne, 7,000 g. Ol. jecor. as. 3×1 Teel. 10. V. Kraniotabes geheilt. 7,400 g. 23. V. Kein Rosenkranz. Epiphysenaufreibungen in normalem Ausmass. Gr. Font. fingerspitzengr. 18. X. 10,900 g. Guter, fester Panniculus. Geht, 8 Zähne. Kräftiger Junge ohne Rachitis. U. 26.

Epikrise: Kind von nahezu 3 kg G.G., mit Kuhmilch aufgezogen, das im 7. Mon., nachdem es vom 1 Monat ab tgl. 1 Teel. Lebertran bekommen hatte, im April rasch vorübergehende Erweichungen im Occipitale zeigt. Im übrigen gibt der klinische Befund keinen Anhaltspunkt für Rachitis.

29. Bo L—k, geb. 14. XI. 21. G.G. 4,300 g. Bei Kuhmilchmischungen aufgezogen. 10. IV. (5 Mon.) 8,000 g, 67 cm. Tonus und Turgor gut. 2 Zähne. Statische Funktionen normal. Sitzt. Mässige Kraniotabes. Rosenkranz u. Epiphysenaufrei-

bungen mässig. Ol. jecor. as. 3×1 Teel. 15. V. 8,200. Kraniotabes fast geheilt. 29. V. Geheilt. 21. VIII. 6 Zähne. 13. XI. (1 Jahr) 11,600 g, 81 cm. Fettpolster reichlich, fest. Kräftiger Junge, steht und geht. Gr. Font. nicht palpabel. Keine Zeichen von Rachitis. 8 Zähne. U. 19.

Epikrise: Kind von über 4 kg G.G., bei Kuhmilch aufgezogen, zeigt im Alter von 5 Mon. Kraniotabes. Die übrigen klin. Zeichen und besonders die Entwicklung sprechen gegen das Vorhandensein einer Rachitis.

30. Lennart O—n, geb. 6. VIII. 22. G.G. 3,700. 19. I. (5 $\frac{1}{2}$ Mon.) 7,500 g, 68 cm. Prächtiges Kind. Körperfülle mässig. Tonus gut. Gr. Font. $1,5 \times 1,5$. Am r. Hinterkopf eine fingergr. Stelle weich. Ol. jecor. as. 9. II. 7,500. Kraniotabes geheilt. 20. IV. 8,870. Geht mit Stütze. Reichlicher, fester Panniculus. Gr. Font. 1×1 . 6 Zähne. 14. IX. (13 Mon.) 10,300 g, 83 cm. Gr. Font. geschlossen. 8 Zähne. Kein Zeichen von Rachitis. U. 10.

Epikrise: 5 monatliches Kind, G.G. fast 4 kg, das 5 Mon. alt Kraniotabes aufweist, ohne andre Zeichen von Rachitis zu zeigen, und das sich auch weiter ganz normal entwickelt.

31. Gunhild S—m, geb. 3. IV. 22. G.G. 4,050. Nach 2 Wochen mit Kuhmilchmischung aufgezogen (ca. 1 Liter Halbmilch). 9. VIII. (4 Mon.) 4,650 g, 60 cm. Mageres Kind mit wenig Unterhautfett. 8. XI. (6 Mon.) 7,000 g. Gut entwickelt. 2 Zähne. 10. I. 23. 7,800 g. 5 Zähne. Beginnende Erweichung am r. Hinter Schädel. 31. I. 8,200. Kraniotabes geheilt. 6 Zähne. 5. IV. (1 Jahr) Kräftiges Kind, 9,200 g, 73 cm. Panniculus reichlich, fest. Gr. Font. fingerspitzengr., Ränder fest. Hinter Schädel hart. Untere Brustkorbkante unbedeutend ausgeschweift. 8 Zähne. U. 13.

Epikrise: 9 monatliches, bei Kuhmilch aufgezogenes Kind, G.G. über 4 kg, bei welchem im Jan. eine Kraniotabes auftritt, während deren Entwicklung neue Zähne durchbrechen. Auch die übrigen klin. Zeichen sprechen gegen Vorhandensein einer Rachitis.

32. Ingemar E—d, geb. 12. IV. 24. Bruder von Nr. 33. G.G. 2,750. 2. VI. (7 Wochen) 4,200 g, 55 cm. 5 Brustmahlz. 14. VII. 5,400 g. Gut entwickelter Knabe. 4 Brustmahlz. + 200 g. Halbmilch. 18. VIII. 9,100 g, 61 cm. 5-öreg. Erweichung am r. Scheitel. Kein Zeichen von Rachitis. 22. IX. 6,750 g. Gr. Font. 2×2 , harte Ränder. Erweichung noch vorhanden. Gesundes Brustkind. U. 8.

Epikrise: Bei einem Brustkind im 6. Mon., mit G.G. von 2,750 g, wird, nachdem es durch 1 Mon. eine Suppenmahlzeit bekommen hat, im August eine grössere Erweichung auf dem Scheitel konstatiert. Die übrigen klin. Zeichen sprechen entschieden gegen die Annahme einer Rachitis.

33. Lennart E—d, geb. 25. V. 22. Bruder von Nr. 32. G.G. 2,400. 7. VI. (2 Wochen) 2,600 g, 47 cm. Wollhaare, Ikterus bestehen noch 1 Mon. 5 Brustmahlz. Nimmt gleichmässig zu bis 6,900 g am 20. XI. (6 Mon.). 18. XII. 7,190 g. Panniculus etwas herabgesetzt, schlaff. 4 Brustmahlz. + 200 $\frac{1}{2}$ Milch + 6 g. Mehl. 28. XII. Erweichung am Hinterschädel. Ol. jecor. as. 3×1 Teel. 18. I. $2 \times \text{Br.} + 2 \times 200 \frac{2}{3}$ Milch + $1 \times \text{Suppe} + \text{Brei}$. 15. I. 7,800 g. Kraniotabes verschwunden. Am 17. III. 2 Zähne. Mit 11 Mon. 6 Zähne. Mit $2 \frac{1}{2}$ Jahren (29. IX. 24) 18 Zähne. 88 cm. lang. Kein klin. Zeichen für Rachitis. Gr. Font. nicht ganz geschlossen, obzwar die Grube sich für den Finger hart anfühlt. U. 25.

Epikrise: Kind mit Anzeichen von zu früher Geburt, bei welchem die Entwicklung bei Brustnahr. ganz normal war, bekommt im Alter von $\frac{1}{2}$ Jahr im Dez. eine weiche Stelle am Hinterkopf, die während der Entwöhnung und mit Lebertranmedikation unter erhöhter Gewichtszunahme rasch ausheilt.

34. Sture K—n, geb. 16. IX. 20. G.G. 1,800. 24. IX. 1,500. 6. XII. ($2 \frac{1}{2}$ Mon.) Mageres, ikterisches Kind, 3,000 g, das jede 3. Std. die Brust bekommt. Hat Anfälle, die anfangs unerklärlich, sich als auf einem Vitium org. cordis cong. beruhend erweisen. Vom 20. XII. Ol. jecor. as. 1 Teel. tgl. 14. II. Unbedeutende Erweichung an Hinterkopf, hm 14. III. noch vorhanden. Am 23. V. 5,900 (8 Mon.). U. 16.

Epikrise: Kind von einem G.G. unter 2 kg, mit angeborenem organischem Vitium und mangelhafter Entwicklung, bei dem im Alter von 4 Mon. nach einer so gut wie ausschliessl. Brusternährung, im Februar eine unbedeutende Erweichung auftritt.

35. Erik A—n, geb. 14. XI. 21. G.G. 2,750. 30. XI. (2 Wochen) 3,200 g, 49 cm. Ausgetragener Knabe mit den Merkmalen des Neugeborenen. 6 Brustmahlz. 4. I. 22 4,100. Ol. jecor. as. 3×1 Teel. 22. II. 4,600 g. Zugabe von Kuhmilch. 12. IV. 5,700. Ausgebreitete Kraniotabes. Epiphysenaufreibung und Rosenkranz in normalem Ausmass. Lebertran 3×1 Teel. 17. V. 6,100 g. Kraniotabes fast geheilt. 5 Brustmahlz. + $\frac{2}{3}$ Milch, 5×125 + Brei. 26. V. Bei starkem Druck konstatierbare Dünne des linken Occipitale. Keine Epiphysenaufreibungen, kein Rosenkranz. 7. VI. 2 Zähne. 19. VII. 6 Zähne. 16. VIII. Beginnt mit Stütze zu gehen. Beobachtet bis z. Alter von 2 Jahren, d. i. bis 18. XII. 23: Mässiger, nicht ganz fester Fettpolster. Zart aber proportioniert. Bauch zieml. gross, unbedeutende Ausschweifung des unteren Rippenbogens. Gr. Font. geschlossen. 20 gesunde Zähne. 9,900 g. Hatte $1 \frac{1}{2}$ Liter Lebertran bekommen. U. 51.

Epikrise: Kind mit einem G.G. von 2,750, das fast ausschliessl. bei der Brust aufgezogen, nachdem es 2 Mon. Lebertran genommen (200 g), 4 Mon. alt im April eine ausgebreitete Kraniotabes zeigt, die nach gesteigerter Kuhmilchzugabe und vergrösserter Lebertrandosis ausheilt. Entwickelt sich bis zum 2. Jahr normal, ohne dass Zeichen von Rachitis auftreten.

36. Alice M—g, geb. am 26. XI. 21. GG. 2,600 g. 21. XI. (4 Wochen) 3,000 g. 49 cm. Kleines, schön entwickeltes Kind mit nicht ganz festem Fettpolster. 6 Brustmahlz. Mutter Mastit. bilat. 4. I. $5 \times$ die Brust + 300 Halbmilch. 3,300 g. 31. I. 3,780 g. Ol. jecor. as. 1 Teel. tgl. 1 III. Nur Brustmilch. 14. II. 5,200 gr. Kraniotabes. Lebertran 3×1 Teel. 3. V. Ausgebreitete Kraniotabes auf beiden Seiten des Hinterschädels. 23. V. 6,425 g. Auf beiden Seiten des Occipitale bei starkem Druck konstatierbare Dünne. Panniculus spärlich, fest. Tonus gut. Stützt sich. Kein Rosenkranz. Epiphysenaufreibungen in normalem Ausmass. 26. VII. 1 Zahn. 11. X. 6 Zähne, 8,800 g.

29. X. Steht, kriecht, 8 Zähne. Kräftig. Kein Zeichen von Rachitis. U. 23.

Epikrise: Bei einem Kind, von 2,600 g. G.G., vorwiegend an der Brust aufgezogen, treten im Alter von 3 Mon. im März, nachdem es durch 6 Wochen tgl. 1 Teel. Lebertran bekommen, weiche Stellen auf, die sich während gesteigerter Lebertrandosierung ausbreiten und 2 Mon. bestehen bleiben. Die klin. Zeichen sprechen sonst gegen das Vorhandensein einer Rachitis.

37. Sylvia H—n, geb. 12. XI. 21. G.G. 2,600. Mutter hat Lues. 6 Brustmahlz. 23. I. 3,800 g, 55 cm, hartnäckiges Erbrechen. Wassermann neg. 13. III. 3,900 g, Gewichtszunahme erst bei vermehrter Beigabe von Kuhmilchmischung, 3 1/2 dl Milch, 1 1/2 Wasser, 2 Esslöffel Malzzucker. Ol. jecor. as. tgl. 1 Teel. 24. IV. 4,800. Doppelseitige Kraniotabes. 22. V. Abgesetzt. 22. V. Immer noch weicher Hinterkopf. 26. VI. Schädel fest. 7. VIII. 2 Zähne. 13. XI. 8,900 g, 75,5 cm. Gut entwickeltes Kind. Recht reichliches, festes Fettpolster. 5 Zähne. Kein Zeichen von Rachitis. Stützt sich. U. 22.

Epikrise: Debiles Kind, G.G. 2,600 g, das 5 Mon. vorwiegend bei der Brust aufgezogen, besonders in den letzten 3 Mon. kaum zugenommen hat. Bei reichlicherer Zugabe während zweier Mon. vermehrt es sein Gewicht um mehr als 2 kg, weist aber gleichzeitig im April und Mai, nachdem es in den vorhergehenden 6 Wochen tgl. 1 Teel. Lebertran bekommen hatte, ausgebreitete Erweichungen am Hinterkopf auf. Die klin. Zeichen und die fortgesetzte Entwicklung sprechen dagegen, dass hier Rachitis vorgelegen hätte.

38. Inger L—n, geb. 25. V. 23. G.G. 1,885. Mutter III. para (2 Kinder, Frühgeb., gest., 1 Abort). 4. VII. (6 Wochen) 2,400 g., 48 cm. Gesundes Kind. Spärlicher, fester Panniculus. Gr. Font. fingerspitzengross, feste Ränder. 6 Brustmahlz. 25. VII. 2,800 g. Milz und Leber 1 Finger unter dem Brustkorbrand palpabel. Wasserm. I neg. Ol. jecor. as. 3×1 Teel. 29. VIII. 3,600 g. Wassermann II neg. 12. IX. 4,150. Normal reichlicher, fester Panniculus. Guter Tonus. 20. X. 4,800 g. Ausgebreitete Kraniotabes. Calc. lact. 2×1 g. 6. II. 24 8,600 g. Ziemlich reichlicher, fester Fettpolster. Seit Dez. Kuhmilch als

Beigabe, jetzt 6 dl und freie Kost. Sehr unbedeutende Kranio-
tabes. Kein Rosenkranz. Epiphysenaufreibungen kaum mehr
als normal. Sitzt beinahe, stützt sich gut. 5. III. 9,700 g,
2 Zähne. Fester, mässiger Panniculus. 11. VI. (1 Jahr, 2 Mon.)
11,700 g, 76 cm. Schädelumfang 47 cm. Ausgezeichnet. Allgzt.
Schädel fest. Gr. Font. geschlossen. Kein Rosenkranz. Keine
Epiphysenaufreibungen, 6 Zähne. Steht und geht mit Stütze.
U. 18.

Epikrise: Zu früh geborenes Kind, mit G.G. unter 2 kg,
das ausschliessl. bei der Brust aufgezogen, nach 3 Mon. langer
Verabreichung von 2—3 Teel. Lebertran tgl. im Alter von 5
Mon. im Okt. ausgebreitete Kraniotabes zeigt, die während
einer ausserordentlich kräftigen Körperentwicklung 5 Mon.
lang fortbesteht. Die übrigen klin. Zeichen und die allg. Ent-
wicklung der Länge, Zähne, etc. sprechen entschieden dage-
gen, dass Rachitis als Ursache der Kraniotabes vorgelegen
habe, wenigstens nicht durch so lange Zeit, mehrere Monate.

39. Sonja J—n, geb. 29. XII. 20. G.G. 2,080. 5—6
Brustmahlz. 11. IV. (3 1/2 Mon.) 5,200 g, 57 cm. Gesundes
Brustkind mit gr. Bauch und weichem Hinterkopf. Calc. lact.
2×1 g. Die Mutter begann im Mai regellos Kuhmilch zu geben
und entwöhnte das Kind im Juni. 6. VI. 6,475 g. Nur ein
weicher Punkt im r. Temporale. Der Schädel sonst fest. 22. VIII.
Überfüttert, 7,860 g. Fettpolster fest. Schädel hart. Bauch gr.,
unterer Brustkorbrand ausgeschweift. Stirnbein vortretend. Kein
Zahn, schläft gut. Kostreduktion. Freie Kost. 14. XI. 9,700 g.
Brustkorbrand weniger ausgeschweift. 6 Zähne. U. 14.

Epikrise: Bei der Brust aufgezogenes Kind mit G.G. un-
ter 2 kg, das 3 1/2 Mon. alt, im April einen weichen Hinter-
schädel zeigt. Heilung bei gemischter Kost im Juni. *Rachitis*
kann auf Grund der klin. Symptome nicht ausgeschlossen werden.
Möglicherweise liegt eine angeborene Erweichung vor.

40. Evert H—l, geb. 4 XI. 22. G.G. 2,700. Brustnah-
rung regellos. 1. XII. (4 Wochen) 3,090 g, 48 cm. Mager.
Bauch recht gross. 26. I. 4,700 g. Bekommt daneben Kuh-
milchmahlzeiten. 2. II. Weiche Nähte am Hinterschädel. Sonst
nichts auszusetzen. Bekommt die Brust unregelmässig und eine

unbestimmte Menge Halbmilch. Ol. jecor. as. 3×1 Teel. 2. II. 5,800 g. Erweichung am Hinter Schädel geringer. 6. IV. 6,620 g. Unbedeutende Erweichung im 1. Parietale. Panniculus fest. Stützt sich. Gr. Font. 2×2 cm. Ränder hart. 9. XI. (1 Jahr) Gutentwickeltes Kind, 9,500 g. Panniculus mässig, nicht ganz fest. Geht allein. 8 Zähne. Keine Zeichen von Rachitis. U. 13.

Epikrise: Bei Brustmilch mit Beigabe von Kuhmilch ernährtes Kind mit einem G.G. von 2,7 kg, das 3 Mon. alt, im Februar Erweichungen an den Hinterkopfnähten aufweist, die trotz Lebertranmedikation fortbestehen und weiterwandern. Heilung nach 3 Mon. Die übrigen Zeichen der Entwicklung sprechen gegen eine so langwierige Rachitis.

41. Henry E—e, geb. 31. I. 22. G.G. 2,500 g. 6. II. (1 Woche) 46 cm, 2,200 g. 6 Brustmahlz. Starker Ikterus. 29. II. 3,100. Beigabe von Kuhmilch. Ol. jecor. as. 1 Teel. tgl. 10. V. 5,100 g. Allgzst. gut. Gr. weiche Stellen auf beiden Seiten des Nackens. Ol. jecor. as. $3 \times$ tgl. 1 Teel. 23. V. 5,300 g. Quersfingerbreite Erweichung der Sut. lambd. und im r. Parietale. Keine Epiphysenaufreibungen, kein Rosenkranz. 21. VI. 6,125 g. 5 Brustmahlz. + 9 dl Kuhmilchmischung (5 + 4) + Brei. Verstärkte Erweichungen. 5. VII. 6,450. Calc. lact. 2×1 g. 19. VII. Erweichungen auf der l. Seite verschwunden, auf der r. vermindert. 2. VIII. 7,000 g. Erweichungen neuerlich vermindert. 13. IX. 8,000 g, freie Kost. 20. IX. Exitus. Diagnose: Influenza ep. + Bronchitis capillaris + Bronchopneumonia. U. 20.

Epikrise: Bei der Geburt nicht ausgetragenes, $2 \frac{1}{2}$ kg schweres Kind, das Brustnahrung erhielt, aber bald und zum grössten Teil Kuhmilch. Im Alter von 3 Mon. bekommt es nach unregelmässiger Lebertranmedikation im Mai grosse weiche Stellen am Hinterkopf, die sich trotz kräftiger Lebertranmedikation nach vorn ausbreiten und nicht vor August heilen. Im übrigen keine Anhaltspunkte für Rachitis.

42. Margit J—n, geb. 16. I. 22. G.G. 2,200. 15. II. (1 Mon.) 3,100 g, 50 cm. Spärliches Fettpolster. Ikterus. 6 Brustmahlz. Ol. jecor. as. $\frac{1}{2}$ Teel. tgl. 22. II. 3,250 g. Calc. lact. $3 \times 0,5$. 29. III. 4,150 g, 5 Brustmahlz. + 1 dl Kuhmilch. 5. IV. 4,400. Überfett, Aussetzen der Kuhmilch. 26. IV. 5,100 g. Kraniotabes. Epiphysenaufreibungen und mässiger Rosenkranz.

31. V. Weiche Nähte am Hinterkopf. Gr. Font. knapp finger-spitzengr. Weder Rosenkranz(?) noch Epiphysenaufreibungen. Gr. Bauch. Der untere Brustkorbrand ausgeschweift. 28. VI. 7,100. Gutentwickelt! Nicht ganz feste Nähte. 23. I. 10,100 g. Gutentwickeltes Kind. Ausreichend fester Panniculus. Steht. 6 Zähne. Kein Zeichen von Rachitis. Hat noch 2 mal die Brust nebst freier Kost. U. 12.

Epikrise: Ein bei der Geburt 2,300 g wiegendes Brust-kind, das prophylaktisch von seinem 1 Mon. an eine tägl. Dosis Lebertran ($\frac{1}{2}$ —1 Teel.) und Kalk bekam, zeigt im Alter von 3 Mon., im April, Kraniotabes, die erst im Juli heilt. Die übrigen klin. Zeichen und die Entwicklung geben keine Anhaltspunkte für Rachitis.

43. Kerstin J—n, geb. 25. III. 23. Zwillingschwester von Nr. 44. G.G. 2,065. 9. V. (7 Wochen) 2,950 g, 48 cm. Spärliches, festes Fettpolster. Offene Suturen. Brust jede 3.—4. Std. 6. VI. 3,600 g. 6 Brustmahlz. + 1 dl Halbmilch. 13. VI. 3,830 g. Die Schädelknochen in weitem Ausmass weich. Ol. jecor. as. 2×1 Teel. 20. VI. Calc. lact. 1 g tgl. 25. VII. 4,200. Die Schädelknochen in gr. Ausdehnung weich. U. 11.

Epikrise: Bei einem Zwillingsskind mit G.G. von 2 kg, das fast nur Brustmilch bekommen hatte, tritt im Alter von 2 Mon., im Juni, eine allg. Erweichung der Schädelknochen auf, die trotz tgl. Zufuhr von Lebertran und Kalk nach 2 Mon. unverändert fortbesteht.

44. Ulla J—n, geb. 26. III. 23. Zwillingschwester von Nr. 43. G.G. 2,235. 9. V. (7 Wochen) 3,200 g, 49 cm. Spärlicher, fester Panniculus. Offene Suturen. 13. VI. 4,650 g. Ol. jecor. as. 2×1 Teel. 20. VI. 4,500 g. Calc. lact. 1 g tgl. 25. VII. 5,050 g. 3 Brustmahlz. + 2 Mahlz. à 150 g $\frac{2}{3}$ Milch. Bedeutende Erweichungen, besonders längs Sut. lambd. sin. und dem hinteren Teil der Sut. sagitt. U. 13.

Epikrise: Bei einem Zwillingsskind, G.G. 2 $\frac{1}{4}$ kg, das vorwiegend bei der Brust aufgezogen war, treten im Alter von 4 Mon., nachdem es über einen Mon. Lebertran und Kalk bekommen hatte, im Juli asgedehnte Erweichungen in den Schädelknochen auf.

45. Lars L—t, geb. 24. I. 24. G.G. 2,750. 5 Brustmahlz. 24. IV. (1 Mon.) 3,100 g, 49 cm. Daunenhaarig. Spärliches Fettpolster. 6 Brustmahlz. 11. VI. 4,350. Unbedeutende Kraniotabes um die Sut. lambd. 34. IX. 62 cm. Schädel fest. Rechte Sut. lambd. auf einem begrenzten Gebiet dünn. Tonus und Turgor gut. Reichlicher, fester Panniculus. Kein Rosenkranz, keine Epiphysenaufreibungen. Stützt sich, sitzt, richtet sich auf (6 Mon.). U. 8.

Epikrise: Bei einem Brustkind mit G.G. von 2 $\frac{3}{4}$ kg treten im Juli, im Alter von 3 Mon., unbedeutende weiche Stellen am Hinterkopfe auf. Klinisch im übrigen keine Anhaltspunkte für Rachitis.

46. Ajna T—n, geb. 7. I. 24. G.G. 2,500. 26. I. (3 Wochen) 2,550 g, 50 cm. Ausgetragenes Kind. 6 Brustmahlz. 5. III. 3,000 g. 6 Brustmahlz. + 200 Buttermilchsuppe. 16. VII. 6,700 g. 4 Brustmahlz. + Hafersuppe aus $\frac{1}{2}$ Milch 200 \times 4 + freie Kost. Gr. Font. fingerspitzengr., Ränder fest. Unbedeutende Kraniotabes an den unteren Teilen der Sut. lambd. 20. VIII. 7,150. Schädel fest. 17. IX. Die Erweichung wie am 16. VII. 24. IX. 7,350 g. Schädel fest. Steht, sitzt allein. Versucht sich aufzurichten. Röntgen: 20. IX. »Aufnahme des r. Handgelenksgebiets zeigt keine rachit. Knochenveränderungen sondern scharfe und glatte Diaphysenenden. Knochenkern in der distalen Radiusepiphyse ist reiskorngross. In Hamatum und Capitulum finden sich kaum erbsengr. Knochenkerne.« U. 23.

Epikrise: Ein ausgetragenes Kind von 2 $\frac{1}{2}$ kg G.G., das, nachdem es eine Zeitlang neben der Brust ungef. $\frac{1}{2}$ Liter Hafersuppe bekommen hatte, im Alter von 6 Monaten, im Juli, unbedeutende weiche Stellen am Schädel zeigt. Ohne besondere Behandlung verschwinden diese nach 1 Woche, kehren zurück und verlieren sich rasch wieder. Die übrigen, klin. Zeichen gleichwie die Röntgenunters. sprechen gegen Vorhandensein einer Rachitis.

47. Gunhild G—n, geb. 20 VIII. 21. G.G. 2,500. Milchmischungen von $\frac{1}{3}$, dann $\frac{1}{2}$ Milch, 5 \times 200. 11. XI. (3 Mon.) 4,850. Ziemi. reichlicher Panniculus. 24. II. 7,300 g. 1. Zahn. 28. IV. 8,300. Freie Kost. Schädel fest. Epiphysenaufreibungen und Rosenkranz mässig. 2 Zähne. 12. V. Beginnende

Kraniotabes auf der r. Seite des Hinterschädels. 4 Zähne, 8,700 g. 26. V. 8,700. Schädel fest, 5 Zähne. Kein Rosenkranz, keine Epiphysenaufreibungen. Guter Tonus. Sitzt, stützt sich gut. 16. VI. 6 Zähne. 18. VIII. (1 Jahr) 10,150 g, 78 cm, 8 Zähne. Gut entwickelt. Mässiger, fester Panniculus. Beginnt zu gehen. Keine rachitischen Symptome. U. 15.

Epikrise: Bei Kuhmilch aufgezogenes Kind mit 2 1/2 kg G.G., bei welchem im Alter von 8 Mon., nachdem es tgl. 1 Teel. — im ganzen 200 g — Lebertran bekommen hatte, im Mai unbedeutende weiche Stellen am Hinterhaupt auftreten, die rasch verschwinden. Die sonstigen klin. Symptome und die Entwicklung liefern keine Anhaltspunkte für Rachitis.

48. ♂, geb. 22. VIII. 21. G.G. 5,000. Erhielt 3 Brust-, 2 Suppenmahlz. (1/2 Liter Kuhmilch). Status 7. VI. (8 1/2 Mon.): Überfüttertes Kind. Sehr reichliches, schlappes Fettpolster. Gew. 10,800 g. Länge 71 cm. Tonus gut. Sitzt, steht mit Stütze. 2 Zähne. Auflagerungen auf dem Stirnbein. Gr. Font. 3×3 cm. Ränder weich. Die Nähte des Hinterschädels weich. Rosenkranz und Epiphysenaufreibungen an Hand- und Fussgelenken gross. Der Brustkorb gut geformt. Ord.: Reduzierte Kost, Lebertran, 3×1 Teel., frischer Obstsaft. 26. VII. Gr. Font. 2×2, Ränder hart, Hinterschädel fest. 30. VIII. (12 Mon.): Richtet sich auf, steht. Panniculus reichlich, fest. Gew. 12,100 g. Gr. Font. fingerspitzengr., 4 Zähne. Gutentwickeltes Kind. U. 3.

Epikrise: Gutentwickeltes, 8 1/2 Mon. altes Kind, G.G. 5 kg, bei dem verschiedene Symptome des Knochensystems auf Rachitis deuten. Rasche Heilung unter Behandlung.

49. ♀, geb. 22. V. 24, 2 Mon. zu früh. G.G. 1,960. Entwöhnt in der 1. Woche wegen Verdacht auf Lungentbc. der Mutter. Da sich der Verdacht bei näherer Untersuchung nicht bestätigte, wurden nach dem 1. Besuch mit einem gewissen Erfolg Relaxationsversuche eingeleitet. Als Beinahrung wurde Buttermilchsuppe verabreicht. Status 20. VI. 21. Gew. 3,250, Länge 53 cm. Gesundes Kind. 12. IX. Schnupfen. Ord.: Lebertran, 100 g, 1 Teel. tgl. 28. XI. Lebertran, 120 g. 9 I. Lebertran, 200 g, Calc. lact. 1 g 2×tgl. Idosan (Fe-Präp.) 3×tgl. 1 Teel. Gemischte freie Kost. 27. III. (10 Mon.) Beginnt sich aufzurichten, kriecht. 15. V. (1 Jahr) Leichte Kraniotabes. Ziemlich

gr. Epiphysenaufreibungen und Rosenkranz. 1 Zahn. Schwacher, schlapper Panniculus. Gew. 7,525 g. U. 22.

Epikrise: Kind mit einem G.G. unter 2 kg, bei welchem nach langdauernder prophylaktischer Behandlung mit Lebertran und Kalk ungefähr im Alter von 1 Jahr rachitische Symptome auftreten.

50. ♂, geb. 22. X. 21. G.G. 4,500. 6 Brustmahlz. tgl. 13. III. 5 Brustm. + 1 Suppenmahlz. von $\frac{1}{2}$ Milch. 27. III. 4 Brustm. + 2 Suppenm. Andeutung von Harrisons Furche. 10. IV. (6 Mon.) 7,300. Harrison, Epiphysenaufreibungen und Kraniotabes + .Sehr fett, schlapp. Lebertran 1 Teel. 3 × tgl. Apfelsinensaft, 4 Brust + 1 Suppenmahlz. 22. V. 7,550 g. Kraniotabes fast geheilt. Sonst normal. 23. X. (1 Jahr) Gr. Font. 3 × 3, Ränder fest. Gut ausgebildeter Brustkorb. Andeutung von Harrisons Furche, keine Epiphysenaufreibungen. Hinter Schädel fest, 6 Zähne, gute Farbe. Geht mit Stütze seit 2 Mon. 11,300 g, 73 cm. U. 16.

Epikrise: Vorwiegend bei der Brust aufgezogenes, überfüttertes Kind, G.G. 4 $\frac{1}{2}$ kg, bei dem im Alter von 6 Mon. im April deutliches Zeichen von Rachitis auftreten. Rasche Heilung nach Behandlung mit Lebertran und reduzierter Kost. Die Entwicklung im Alter von 1 Jahr übersteigt eher die für dieses Alter gewöhnliche.

51. Nils N—n, geb. 33. VII. 23. Bruder von Nr. 4. G.G. 3,500. 4. X. (2 Mon.) Gesundes Kind mit gr. Bauch. Fettpolster recht reichlich, fest. Knochensystem normal. Gr. Font. 2 × 2, Ränder fest. 22. XI. (4 Mon.) 5,900 g. Linksseitige Kraniotabes. Lebertran, 3 × 1 Teel. Calc. lact., 2 × 1 g. 21. II. (6 Mon.) Kraniotabes nicht ganz geheilt. Sitzt ohne Stütze. 25. IV. (9 Mon.) Panniculus etwas schlapp 7,950 g. Gr. Font. 2,3 × 2,3, Ränder fest. Harrisons Furche. Bauch etwas gr. 6 Zähne. Geht ohne Stütze. 4 VII. 8 Zähne. 29. VIII. (13 Mon.) 9,100. Panniculus schlapp. Brustkorbsrand etwas ausgeschweift. Gr. Font. 2,3 × 2,2. Ränder fest. Rosenkranz, Epiphysenaufreibungen über das normale Ausmass. Doppelseitiger Plattfuss. Tonus vermindert. Bauch etwas gross. 8 Zähne. Erhielt ungef. 1 Liter Lebertran. War viel im Freien. Hatte Apfelsinen- und Zitronensaft bekommen (kontinuerlich?). U. 19.

Epikrise: Bei einem Kind mit e. G.G. von 3 $\frac{1}{2}$ kg, das Lebertran, Fruchtsaft bekommen und viel im Freien gewesen war, im Alter von 4 Mon. Auftreten von Kraniotabes und trotz langdauernder Behandlung mit Lebertran und Kalk allmählich der übrigen Symptome von Rachitis im Knochen-system, während der Zahndurchbruch normal vor sich geht, u. die statischen Funktionen sich eher ungewöhnlich früh entwickeln.

d) Discussion.

Bei zwei Dritteln der Gruppe von 70 Kindern, die erworbene Erweichungen in den Schädelknochen aufwiesen, haben sich also Zweifel ergeben, ob die Kraniotabes rachitischen Ursprungs war. Hätte STOELTZNER (34) Recht in seiner Behauptung, dass wirkliche Erweichungen, bei welchen die Elastizität des Knochens verloren ging, ohne weiteres die Diagnose Rachitis zulassen, so wären damit alle diese Fälle eo ipso als Rachitis gekennzeichnet. STOELTZNER hat indes keinerlei Beweis für seine Behauptung geliefert. Bei einigen von meinen Fällen macht die Kürze der Beobachtungszeit weitere Schlussfolgerungen unmöglich; sie sind nur der Vollständigkeit halber in die Kasuistik aufgenommen. Was von vornherein auffallen musste, ist, dass in einem Kindermaterial, bei den die übrigen Anzeichen von Rachitis so selten waren, Kraniotabes so häufig auftrat. Es scheint deshalb von Interesse einige Verhältnisse bei dieser Gruppe von *Kindern mit Kraniotabes, bei welchen die übrigen Merkmale von Rachitis fehlten, zusammenzustellen.*

Betreffs des *Geschlechts* verteilt sich das Material (Fall 1—47) ziemlich gleichmässig: 25 Knaben, 22 Mädchen. Werfen wir einen Blick auf die Verteilung der Fälle nach der *Jahreszeit*, so zeigen sich keine grossen Differenzen. Im Winterquartal (Dez.—Jan.) wurden 9 Fälle konstatiert, im Frühjahr (März—Mai) 17, im Sommer (Juni—August) 13 und im Herbst (Sept.—Nov.) 7. Das rachitogene Halbjahr zeigt also 26 Fälle gegen 20 des wärmeren und lichtereren.

Betrachten wir dann das *Alter* beim Auftreten der Kranio-

tabes, so finden wir, dass diese in der Mehrzahl der Fälle (28 von 47) zuerst im zweiten Quartal des Säuglingsjahres konstatiert wurde. Wenn der dritte und siebente Monat miteinbezogen wird, so fallen in diese Zeit sämtliche 47 Fälle mit Ausnahme von zweien, die im 10. und 11. Monat konstatiert wurden.

Was die *Ernährung* betrifft, so hatten 18 Kinder bei Auftreten der Kranio-tabes ausschliesslich Brustnahrung. 6 waren schon vom ersten Monat an mit Kuhmilch aufgezogen. Von den übrigen können die meisten als Brustkinder mit etwas Beinahrung bezeichnet werden. Im Fall 21, 33 und 35 ist der Schädel nach einer Vermehrung der Kuhmilchgaben hart geworden.

Die *Gewichtszunahmen* bei diesen Kindern mit Kranio-tabes sind aus der Kurve auf S. 50 ersichtlich. Aus derselben ist ebenso wie aus dem Studium der individuellen Kurven im Vergleich mit den anderen hier wiedergegebenen Kurven zu entnehmen, dass diese Kinder völlig normale Gewichtsverhältnisse mit einer gleichmässigen ununterbrochenen Zunahme aufwiesen.

Das *Längenwachstum* zeigt gleichfalls das normale Ausmass. Was speziell die Körperlänge im Alter von 1 Jahr anbelangt, so ist diese oft aus Versehen nur auf der Karte notiert worden, welche die Kinder nach Hause mitbekamen und nicht im Protokolle. Bei den 10 Fällen, wo sie verzeichnet wurde, beträgt sie im Mittel 76 cm, ist also grösser als die gewöhnlich angegebene und auch grösser als beim übrigen Material (74 cm für Mädchen, 75 cm für Knaben).

Die gewöhnlichste *Stelle für die Erweichungen* war die Gegend der Sutura lambdoidea; sonst wurden sie sowohl um die Seitenfontanellen als nach hinten im Occipitale und nach vorne in den Parietalia beobachtet. In einigen Fällen (17, 23, 40, 41) sind die Erweichungen vom Hinterhaupt nach aufwärts zum Scheitel gewandert. Gewisse Fälle sind sehr rasch *verheilt*; nach etwa einer Woche konnte konstatiert werden, dass der Schädel wieder hart war (10, 11, 16, 28). Bei 10 Fällen blieben dagegen die Erweichungen durch mehr als 2

Monate, ja im Fall 38 durch 5 Monate *fortbestehen*. Diese Fälle haben sich gegen die Behandlung sehr resistent gezeigt. Trotz starker Lebertranmedikation waren die weichen Stellen Woche auf Woche weiter konstatierbar. In drei Fällen (4, 42, 43) wurde auch Kalk in Form von Calcium lacticum, 2 mal tgl. 1 g, gegeben, aber ohne sichtlichen Effekt. Bei vier Fällen (5, 9, 20, 46) wurde der Schädel rasch hart, um später neuerdings weiche Stellen aufzuweisen, die dann wieder rasch verheilten.

In einer grossen Anzahl von Fällen traten die Erweichungen trotz vorhergehender langdauernder und kräftiger Lebertranmedikation auf (Fall 5, 12, 15, 20—23, 27, 28, 35—38, 42, 47). So sehen wir, dass Fall 21 beim Auftreten der Kraniotabes eine tägliche Lebertrandosis von 2 Teelöffeln durch vier Monate, Fall 22 durch 3 Monate bekommen hatten. Fall 38 hatte zwei bis drei Teelöffel durch 3 Monate, Fall 28 einen Teelöffel tgl. durch 6 Monate erhalten. Beim Fall 41 und 44 waren ausserdem durch 1—2 Monate vor Auftreten der Kraniotabes tgl. 1—2 g Calcium lacticum verabreicht worden, ohne dass das Auftreten der Kraniotabes dadurch verhindert werden konnte.

Die Kinder, um die es sich hier handelt, haben durchwegs, soweit dies verfolgt werden konnte, ein normales *Durchbrechen der Zähne* aufgewiesen. Die Anzahl der Zähne am Ende des 1. Lebensjahres war im Mittel (bei 24 Kindern) sieben (sechs oder acht). Unregelmässigkeiten betreffs der Reihenfolge, in der die Zähne herauskamen, wurden nicht beobachtet; nur bei einigen Fällen ist der eine der beiden lateralen Schneidezähne, Nr. 5, vor dem andern, Nr. 6, herausgekommen. Im Fall 31 und 38 traten die weichen Stellen am Schädel während des Durchbruchs der Zähne auf, der dabei ungestört vor sich ging.

Die *Röntgenuntersuchung des Skelettes* wurde von Herrn Dr. ÅKE ÅKERLUND bei 10 Fällen ausgeführt. In einem Fall (Nr. 14) ist das Gutachten unsicher. Sonst ergaben die Untersuchungen keine Anzeichen von Rachitis, vielmehr eine solche Grösse der gut verkalkten Knochenkerne, dass dies ge-

gen das Vorhandensein einer Rachitis spricht. So sah man einen Kern im Capitatum im dritten Monat (Fall 1) oder im fünften (Fall 6, 17), Kerne im Capitatum und Hamatum im fünften Monat (Fall 7) oder im sechsten (Fall 2, 16) usw.

Nur in einem Falle (Nr. 2) war ich in der Lage, während die Erweichungen zunahmen, eine Bestimmung des Phosphorgehaltes im Blute (nach IVERSEN-ODIN) auszuführen. Dieselbe zeigte normale Werte.

Unter den positiven Anzeichen, die in den meisten Fällen gegen das Vorhandensein einer Rachitis sprechen, mag auf die in jeder Hinsicht normale Entwicklung der statischen Funktionen hingewiesen werden. Tonus und Turgor waren gut, die Kinder haben sich das ganze erste Jahr gut auf die Beine gestützt, sind im Alter von einem halben Jahr gesessen und vor Ablauf des Jahres gestanden. Mehrere konnten auch vor Ende des ersten Jahres gut frei laufen. Auch waren die Kinder bei guter Laune.

Kopfschweiss wurde nicht beobachtet. Ebensowenig waren Rosenkranz, Epiphysenaufreibungen über das normale Ausmass, Auflagerungen auf den Schädelknochen zu konstatieren. Nur im Fall 23 lag ein Rosenkranz vor, im Falle 25 war der Panniculus schlaff und die statischen Funktionen schlecht, im Falle 39 mögen die klinischen Zeichen einigermassen für Rachitis sprechen.

Zusammenfassend können wir sagen, dass hier 47 Fälle von *Kraniotabes* vorliegen, die folgende charakteristische Merkmale aufweisen:

Kraniotabes trat im dritten bis siebenten Monat auf.

Die Fälle waren ziemlich gleichmässig über die verschiedenen Jahreszeiten verteilt.

Das Geburtsgewicht war bei zwei Dritteln der Fälle über 2,750 g.

Gewichts- und Längenentwicklung kam derjenigen der übrigen Kinder aus derselben Gegend zur selben Zeit und auch dem, was als normal betrachtet wird, völlig gleich.

Die meisten von den Kindern hatten bei Auftreten der Erweichungen noch mehrere Brustmahlzeiten, 18 hatten ausschliesslich Brustnahrung gehabt.

Mehrere von den Fällen, die während des rachitogenen Halbjahres auftraten, hatten durch lange Zeit prophylaktisch Lebertran bekommen.

Allgemeinzustand, Tonus und Turgor der Kinder waren vorzüglich.

Der Zahndurchbruch ging normal vor sich; die statischen Funktionen waren gut.

Röntgenologische Untersuchung hat bei 10 Fällen ein frühzeitiges Auftreten von Knochenkernen bei Fehlen von Anzeichen auf Rachitis nachgewiesen.

Die gewöhnlichen Zeichen von Rachitis, wie Vergrösserung oder langes Offenstehen der grossen Fontanelle, Auflagerungen auf die Schädelknochen, Rosenkranz, Epiphysenaufreibungen über das normale Ausmass, schlaffer Buckel, Weichheit und Missformung des Thorax fehlen.

Bei sechs Fällen bin ich der Ansicht, dass diese Merkmale derart zusammentrafen, dass eine *Rachitis* als Ursache der *Kraniotabes* *sicher ausgeschlossen* werden kann. Dies gilt von:

Fall 1, wo nach mehr als 2 Monaten dauernder, fortschreitender Erweichung im Alter von 3 Monaten eine Knochenkern im Capitatum konstatiert wurde.

Fall 2, wo u. a. der Phosphorgehalt des Blutes bei zunehmender Erweichung normal war.

Fall 6, wo im Spätsommer bei einem Kind, das ausschliesslich an der Brust aufgezogen war, weiche Stellen auftraten, die 3 Monate bestehen blieben, nach welcher Zeit das Röntgenbild ebenso wie der sonstige Status normal ist.

Fall 7, aus denselben Gründen.

Fall 17, bei dem die Entwicklung des überwiegend an der Brust aufgezogenen Kindes sensationell frühzeitig war. (Vorübergehende Erweichungen im Alter von 3 Monaten, 8 Zähne mit 5 Monaten, geht bei Unterstützung mit 6 Monaten.)

Fall 38, bei dem man annehmen muss, dass die Entwicklung während der 5 Monate des Bestehens der *Kraniotabes* nicht normal fortgeschritten wäre, wenn diese auf Rachitis beruht hätte.

Ist eine rachitische Genese bei diesen sechs Fällen aus-

zuschliessen, so kann bei den übrigen Fällen offenbar auch keine schwere Rachitis vorgelegen haben. Im allgemeinen wird die Kraniotabes zu den Anzeichen schwerer Rachitis gerechnet (WIELAND (36)). Andererseits ist es klar, dass jedes einzelne der genannten Merkmale an und für sich nicht das Vorhandensein einer leichten Rachitis ausschliesst (HESS (40)). Meine Fälle 48—53 sind als Beispiele hierfür mitaufgenommen. Hier war Rachitis aufgetreten: bei vorwiegender Brustnahrung (Fall 50), bei guter Entwicklung am Ende des ersten Jahres (Fall 48, 50), bei gut entwickelten statischen Funktionen, tadellosem Zahndurchbruch (Fall 50, 51). Aber das Fehlen jeden Anzeichens von Rachitis und ein solches Zusammentreffen von Merkmalen klinischer Gesundheit, wie es oben für die Majorität meiner Fälle von Kraniotabes angeführt wurde, muss doch wohl stark dagegen sprechen, dass auch nur eine leichte Rachitis vorhanden war und die Ursache der Erweichungen gebildet hätte. Das Längenwachstum pflegt doch bei der Rachitis subnormal zu sein (BAGINSKY (32), MARFAN (3), YLPPÖ (41), W. MÜLLER (42)), ebenso die Gewichtszunahme, wenngleich die rachitischen Kinder anfangs oft überfett sind. Auch wenn ein paar Zähne durchbrechen, trotzdem ein rachitischer Prozess eingesetzt hat (BOHN (18)), pflegt bei Rachitis dann eine Pause im Fortschritt der Dentition einzutreten und vor allem können allerhand Abweichungen betreffs der Reihenfolge, Stellung und Beschaffenheit der Zähne konstatiert werden. Epiphysenaufreibungen und Knochenauflagerungen pflegen bei zu früh geborenen rachitischen Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht nicht hervorzutreten, aber Rosenkranz, starkes Einsinken der Flanken und hochgradige Skoliosen sind häufig (STOELTZNER (34), YLPPÖ (43)). Und Allgemeinsymptome, denen allerdings keine pathognomonische Bedeutung zukommt (HESS), pflegen da doch nicht zu fehlen (THURSFIELD (44), OPPENHEIMER (45), BURNET (45), CZERNY (38)). Muskelschlaffheit hat schon HAGENBACH (47) bei der Mehrzahl der rachitischen Kinder konstatiert. Darüber, wie lange die Knochenkerne in der Handwurzel bei normalen gesunden Kindern auf sich warten lassen können, herrscht zwar keine

Einigkeit (WILMS-SICK (48), BEHRENDSEN (49)), aber ein Auftreten vor Ende des ersten Halbjahres scheint in Fällen früher Rachitis nicht konstatiert zu sein (ÅKERLUND). Bei zu früh Geborenen pflegt man positive Anzeichen von Rachitis schon 4—8 Wochen nach der Geburt in den Röntgenbildern beobachten zu können (YLPPÖ).

All dies zeigt also, dass ein näheres Studium der erwähnten 47 Fälle nur die Richtigkeit der oben ausgesprochenen Ansicht bestätigt, nach der Rachitis in mehr als der Hälfte aller Kraniotabesfälle, die 1920—1924 im Sprengel Solna konstatiert wurden, gefehlt habe. Das Verhalten mag wohl erstaunlich scheinen. Ich glaube aber eine Erklärung dafür geben zu können.

Von FRIEDLEBEN (16) ist konstatiert worden, wie dünn die Knochenwand des Hinterhauptes im zweiten Lebensquartal bei Kindern im allgemeinen ist. WIELAND (36), der FRIEDLEBENS Auffassung über Kraniotabes als physiologische Erscheinung nicht teilt, hat trotzdem dessen Angaben in diesem Punkt bestätigt und meint, dass wir in dieser Dünne des Schädels die Ursache dafür haben, warum Rachitis gerade im zweiten Quartal so oft Kraniotabes verursacht.

Nun ist bemerkenswert, wie selten ausgesprochene rachitische Zeichen (wenn wir von Schädelerweichung absehen) bei meinen 600 Kindern waren. Sie sind nur bei etwa 30 Fällen konstatiert worden. Und doch ist die Bevölkerung in Solna eine der ärmsten im Lande. Teilweise mag ja die Ursache des obigen Verhaltens in der energischen hygienischen Propaganda zu suchen sein, die im Sprengel betrieben wurde. Seit 17 Jahren war hier eine Fürsorgestelle in Tätigkeit, und ein halbes Jahr vor dem Beginn dieser Untersuchung, im November 1920, wurde diese Propaganda noch verstärkt, indem zwei neue Fürsorgestellen eröffnet wurden. In diesen habe ich selbst dann jede Woche dreimal Vorträge über Kinderpflege für die Mütter gehalten und besonders die Bedeutung einer richtigen Ernährung, die Wichtigkeit reichlichen Aufenthalts im Freien vom ersten Lebensmonat durch das ganze Jahr, der Ausnützung des Sonnenlichts, der vorbeugenden Lebertranbe-

handlung im Winter und Frühling hervorgehoben, überhaupt also häufig über die Prophylaxe der Rachitis gesprochen. Nach jedem solchen kürzeren Vortrag ist das Thema in der Regel gesprächsweise unter Hinweis auf die eigenen Erfahrungen der Mutter behandelt worden. Im Bedarfsfalle hat die Vorsteherin Mutter und Kind in deren Heim aufgesucht. Sei es, dass diese Propaganda oder andere Momente ausschlaggebend waren, das Faktum bleibt bestehen, dass in Solna 1920—1924 Rachitis relativ eine Seltenheit war. Ich stelle mir nun vor, dass Kinder mit besonders dünnen Schädel, die durch geeignete Massnahmen von der in gewissen Jahreszeiten sonst nahezu obligatorischen Rachitis verschont geblieben waren, doch weiche Stellen im Schädel, sozusagen eine physiologische Kraniotabes aufweisen können. Hierin würde die Ursache dafür liegen können, dass diese in meinem Material im Vergleich zur rachitischen so dominiert.

Sowohl beim Auftreten als auch beim Verschwinden der Erweichungen konnte in vielen Fällen eine Übergangsperiode konstatiert werden, in welcher man fühlte, dass der Knochen biegsam elastisch, aber nicht weich war. Das Verschwinden der Erweichung schien weder mit der Lebertran- und Kalkmedikation noch mit der Reduktion der Kost in Zusammenhang zu stehen. So zeigte sie sich in vielen Fällen lange Zeit resistent gegen jede Behandlung, während sie in andern Fällen ohne jede Massregel binnen kurzer Zeit verschwunden war. Eine so rasche Heilung der Kraniotabes ist von KASSOWITZ an bis in unsere Tage oft dazu herangezogen worden, um den Wert verschiedener Medikationen bei Rachitis (z. B. der Phosphorthherapie, der Hormontherapie) zu beweisen. *Als solcher Beweis ist sie aber nicht zu verwenden.*

Ein bemerkenswerter Umstand ist das *familiäre Auftreten der Kraniotabes* in meinem Material. Unter den 605 in der Zeit von 1920—24 untersuchten Säuglingen finden sich 92, die Geschwister im selben Material haben. Darunter sind 8 Paare von Zwillingen; in den übrigen Fällen war es so, dass je ein Elternpaar diese 2 — oder in fünf Fällen 3 — Kinder im Laufe der erwähnten 4-Jahresperiode gehabt hatte.

Durch 2 Zwillingsgeburten und eine weitere Entbindung hatte eine Mutter fünf Kinder zur Ordination bringen können. Von diesen 92 Geschwistern finden wir unter den 70 Kindern mit Kraniotabes zwölf, d. h. Geschwister kommen unter den Kraniotabeskindern allerdings in ungefähr demselben Verhältnis vor als im ganzen Material. Das merkwürdige ist indes, dass diese zwölf durchwegs je 2 und 2 *untereinander* Geschwister sind, so dass die zwölf Geschwister mit Kraniotabes nur 6 Familien angehören. Drei von diesen Kindern hatten eine rachitische Kraniotabes, neun eine, die ich als physiologisch betrachte.

Dieses Verhalten kam als überraschendes Faktum bei der Verarbeitung des Materials zum Vorschein. Eine Wahrscheinlichkeitsberechnung erwies sofort, dass hier besondere kausale Faktoren vorgelegen haben mussten, entweder in bezug auf das Milieu oder auf die Konstitution.

Aus Anlass dieser Konstatierung habe ich vor kurzem ein drittes Kind in einer dieser Familien, wo früher bei zwei Zwillingen eine rachitische Kraniotabes festgestellt worden war, unter Beobachtung gehalten und konnte nachweisen, dass im dritten Lebensmonat des Kindes, während es noch vorwiegend Brustnahrung hatte und sonst völlig gesund schien, im Hinterschädel biegsame, elastische Stellen auftraten, die rasch in wirkliche Erweichungen übergingen. Bei einem ältern Bruder in derselben Familie, gleichfalls einem Zwilling, habe ich dagegen während seines ersten Lebensjahres keine Kraniotabes konstatieren können, und ebenso verhielt es sich mit einem dritten älteren Bruder eines Geschwisterpaares in einer andern der erwähnten sechs Familien.

Mein Material erlaubt keine sichere Entscheidung der Frage, ob das familiäre Auftreten der Kraniotabes in demselben durch das Milieu nach der Geburt, das Verhalten der Mutter während der Gravidität oder durch rein erbliche Momente bedingt ist. Die meisten Gründe scheinen mir für die Annahme eines konstitutionellen Faktors zu sprechen, der gerade in einer Düntheit der Schädelknochen bestehen würde. Die betreffenden Kinder schienen mir im allgemeinen lang

und grazil. Eine solche Dünnhheit prädisponiert, wie ich mir die Sache vorstelle, für Kraniotabes, wobei es dann auf dem Milieu und vielleicht auch hier auf konstitutionellen Faktoren beruhen mag, ob bei Kindern mit einem solchen Schädel eine rachitische Kraniotabes auftritt — wie bei Fall 51 der Kasuistik — oder eine physiologische, ohne sonstige Anzeichen von Rachitis, wie bei seinem Bruder, Fall 4.

Mit der Auffassung über eine Dünne der Schädelknochen als ausschlaggebend für das Auftreten der Kraniotabes stimmen auch solche Fälle wie Nr. 38 gut zusammen, bei welchen die Erweichung unter sonst kräftiger Entwicklung durch 5 Monate bestehen geblieben war. Auch erklärt sich hierdurch auf einfache Weise die klinische Eigentümlichkeit, welche jene Fälle auszeichnet, die WIELAND als fortschreitende Weichschädel geschildert hat. Nach der Ansicht WIELANDS (35) muss man in jedem solchen Fall, sobald die angeborene Weichheit mit fortschreitendem Alter etwas zunimmt, annehmen, dass hier eine Rachitis hinzugetreten ist. WIELAND sagt weiter: »Der weitere Krankheitsverlauf ist in allen diesen Fällen ein *auffällig*¹ milder — was *seltsam*¹ genug mit der schweren Schädelaffektion kontrastierte. Ja, sogar diese letztere bildet sich ohne jede Therapie in ganz *überraschend*¹ kurzer Zeit wieder zurück, so dass ich als charakterisches klinisches Merkmal der Verlaufsweise des fortschreitenden Weichschädels geradezu auf das *Missverhältnis*¹ zwischen der Schwere der Schädelaffektion und der Raschheit des Verlaufs, bzw. der Leichtigkeit der hinterbleibenden rachitischen Skelettveränderungen aufmerksam machen möchte».

Jede Spur von etwas Merkwürdigem verschwindet aber, wenn man annimmt, dass das, was WIELAND hier »schwere Schädelrachitis« nennt, in gewissen Fällen gar nichts mit Rachitis zu tun hat (vgl. z. B. seinen Fall »Minassian«). Wenn wir die Kraniotabesfälle der Literatur von diesem Gesichtspunkt revidieren, können wir uns des Eindrucks nicht erwehren, dass dieses Verhalten vielleicht nicht so selten ist. So finden

¹ Kursiv. vom HÖJER.

wir z. B., dass von ELSÄSSERS 31 Fällen 19 Brustnahrung hatten, als die Erweichungen begannen.

Wieland spricht weiter über »den prinzipiellen Unterschied, welcher zwischen der angeborenen und zwischen jeder später eintretenden Schädelweichheit besteht. Diese ist wohl ausnahmslos rachitischer, jene wohl ebenso ausnahmslos nicht rachitischer Natur«. Dass dieses kategorische Urteil, soweit es die nicht-rachitische Natur der angeborenen Erweichungen betrifft, vielleicht nicht für jeden Fall gilt, ist, wie oben angeführt, u. a. kürzlich von FINKELSTEIN betont worden; und dass der erste Teil des Urteils, über die rachitische Natur aller späteren Erweichungen am Schädel, nicht für alle Fälle gilt, glaube ich mit dem Vorliegenden gezeigt zu haben.

Es muss die Stellung der Diagnose Rachitis im Säuglingsalter erheblich erschweren, dass Kraniotabes nicht mehr als pathognomonisches Symptom betrachtet werden kann (HESS). Ebenso hat es sich z. B. auch mit dem Rosenkranz verhalten. Trotzdem schon 1894 COHN (50) und später WIELAND (36) voll auf bewiesen haben, dass eine Auftreibung an der Knorpelgrenze der Rippen, bei der Geburt besonders markiert bei kräftigeren Säuglingen, keineswegs als Beweis für das Vorhandensein einer Rachitis genommen werden darf, sehen wir, dass dies noch in den letzten Jahren geschieht (DE BUYS (52)). Aber auch eine wirklich pathologische Vergrößerung dieser Knorpelknochengrenzen kann ja eine andere Ätiologie haben (HESS (53)).

WALTER MÜLLER (42) hat kürzlich dem klinischen Begriff Rachitis jede Einheitlichkeit absprechen wollen, und gemeint, dass sowohl die pathologisch-anatomischen als die klinischen Veränderungen der Epiphysengrenzen als ein Zeichen funktioneller Insuffizienz zu betrachten sind, die bei mangelhafter Verkalkung nur leichter auftritt als sonst. Jedenfalls scheinen die Knochensymptome, die vor allem andern als sichere Rachitissymptome betrachtet wurden, nicht mehr als solche gerechnet werden zu können und die klinische Diagnose Rachitis wird dadurch schwierig.

Einige in der Kasuistik angeführte Fälle von Rachitis

weisen Züge von diagnostischem Interesse auf. So stehen im Fall 51 die ausgeprägten Symptome vom Knochensystem (Kraniotabes im Alter von vier Monaten, Grössenzunahme der grossen Fontanelle im dritten und vierten Quartal, Harrisons Furche, Rosenkranz, starke Epiphysenaufreibungen, doppelseitiger Plattfuss im Alter von dreizehn Monaten) in auffallendem Gegensatz zu dem normalen Verlauf des Zahndurchbruchs (acht Zähne im Alter von 11 Monaten) und der frühen und ungestörten Entwicklung der statischen Funktionen (Sitzen mit sechs Monaten, Gehen ohne Stütze mit neun Monaten). Seit seinem vierten Monate hatte das Kind Lebertran bekommen und war viel im Freien gewesen. Bei solchen Beispielen drängt sich die Frage auf, ob verschiedene Symptome der Rachitis eine verschiedene Genese haben können.

Vom Begriff Rachitis sind im Laufe der Zeiten mehrere verschiedene Krankheitsformen abgesondert worden: Lues hereditaria, Chondrodystrophie, Osteogenesis imperfecta, Skorbut infant. Noch immer scheint aber im allgemeinen unter dem Namen Rachitis ein Konglomerat von verschiedenen Zuständen zusammengefasst zu werden. Gerade jetzt steht das Rachitisproblem im Mittelpunkt des pädiatrischen Interesses, und man scheint mit Recht erwarten zu dürfen, dass aus der im Gang befindlichen Analyse der verschiedenen Rachitis-symptome durch ein Zusammenarbeiten klinischer und experimenteller Forschung eine vertiefte Erkenntnis des Problems hervorgehen wird.

Zusammenfassung.

Nach einem Überblick über die Kraniotabesliteratur wird ein kurzgefasster Bericht über das Kindermaterial des Verf. gegeben (ca. 600 Kinder), in welchem 70 Kraniotabesfälle vorkamen, über die nähere Einzelheiten zur Mitteilung kommen. In der darauffolgenden Erörterung glaubt Verf. zeigen zu können, dass bei mehreren dieser Fälle Rachitis nicht als Ursache der erworbenen Schädelерweichungen betrachtet werden

kann. Er glaubt es auch wahrscheinlich gemacht zu haben, dass bei der Mehrzahl der Kraniotabesfälle keine Rachitis vorlag und hält sich für berechtigt, hier von einer physiologischen Kraniotabes zu sprechen. Im Anschluss an die Anschauung einiger älterer Forscher nimmt er als ausschlaggebendes Moment für die Entstehung einer solchen die konstitutionell bedingte Dünne der Schädelknochen an. Es wird die Vermutung ausgesprochen, dass die physiologische Kraniotabes, in dem Masse als die rachitische seltener wird, häufiger zur Beobachtung kommen dürfte, ein Verhalten, für welches das hier vorgelegte Material nach der Meinung des Verfassers als Beispiel gelten kann.

Literaturhinweise.

1. ELSÄSSER: Der weiche Hinterkopf. Stuttgart 1843.
2. KASSOWITZ: Praktische Kinderheilkunde. Berlin 1910.
3. MARFAN: *Maladies des os*. Paris 1912, p. 376 u. f.
4. LESAGE: *Maladies du nourrisson*. Paris 1911.
5. HUGHES: Zit. nach MARFAN.
6. FEER: Diagnostik der Kinderkrankheiten. Berlin, 1922, p. 32.
7. HOCHSINGER: Im Handbuch der Kinderheilkunde von Pfaundler-Schlossmann. 1923.
8. STILL: *Common disorders and diseases of childhood*. London 1918, p. 96.
9. ROLLESTON: *In diseases of children* von Garrod, Batton u. Thursfield. London 1913, p. 930.
10. FINKELSTEIN: Lehrbuch der Säuglingskrankheiten. Berlin 1924, p. 10.
11. BARLOW: *Med. Transact.* 1883, vol. 66, p. 159.
12. PARROT: *Arch. de Physiol.* Paris 1876, zit. nach WIELAND (36).
13. CAUTLEY: *Diseases of infants and children*. London 1910, p. 184.
14. HUTCHINSON: *Lectures on diseases of children*. London 1918, p. 7.
15. DALYEL u. MACKAY: *Studies in Rickets in Vienna 1919—1922*. Medical Research Report Nr. 77, p. 130, 1923.
16. FRIEDLEBEN: *Jahrb. d. Kinderheilk.* Bd. 3, 1860, p. 61 u. 147.
17. RITTER v. RITTERSHAIN: Pathologie u. Therapie der Rachitis. Berlin 1863, zit. nach FRIEDLEBEN (16).
18. BOHN: *Jahrb. d. Khk.* Bd. 22, 1885, p. 191.
19. WEST: Pathologie u. Therapie der Kinderkrankheiten. Berlin 1865, zit. nach HENOCH.
20. HENOCH: Vorlesungen über Kinderkrankheiten. Berlin 1895.
21. COMBY: In Grancher, *Traité des maladies de l'enfance*. Paris 1897, p. 214.

22. HUTINEL und TIXIER: *Maladies des Enfants*. Tome II, Paris 1909.
23. WICHMAN: *Bibl. f. Laege*. 1900, Bd. 1, p. 1.
24. HESS: In *Abt's Pediatrics*, 1923, Bd. 2, p. 907.
25. PFAUNDLER: In *Feer, Lehrbuch d. Kinderkrankheiten*. Jena 1921, p. 172.
26. HESS: *Arch. of Ped.*, vol. 30, 1922, p. 400.
27. TISDALL: *Zit. nach HESS* (24).
28. HAMILTON: *Am. Journ. Diseases of Children*, 1920, vol. 20, p. 316—322.
29. —: *Acta Ped.*, 1922, vol. 2, fasc. 1, p. 36.
30. KORENSHEVSKI: *Medical Research Report Nr. 71*, London 1922.
31. APERT: *Maladies des Enfants*. Paris 1914, p. 513.
32. BAGINSKY: In *Eulenburgs Realencyclopädie*. IV. Aufl., 1912, p. 324.
33. POYNTON: In *System of Medicine*, by Albert und Rolleston, 1910.
34. STOELTZNER: *Pathologie und Therapie der Rachitis*. Berlin 1904, p. 24, 123 u. f.
35. WIELAND: *D. m. W.*, Nr. 36, 1908, II. Bd., 34, p. 1549.
36. —: *Erg. d. inn. Med. u. Khk.*, Bd. 6, 1910, p. 64.
37. MARFAN: *Nourrisson*, 1922, p. 150.
38. CZERNY: In *Kraus und Brugsch, Spezielle Path. u. Ther.*, Bd. 9, Teil 1, 1923.
39. JUNDELL: *Hygiea* 1919 u. *Acta Ped.*, vol. 1, 1921, p. 240.
40. HESS: *Premature and Congenitally Diseased Infants*, London 1923.
41. YLPPÖ: In *Pfaundler u. Schlossmann, Handbuch d. Khk.*, 1923, pp. 559, 574.
42. MÜLLER, W.: *Normale und pathologische Physiologie des Knochens*. Leipzig 1924.
43. YLPPÖ: *Acta Soc.-Med. Fennia Duodecim* 3, 1921.
44. THURSFIELD: *The Practitioner*, July 1922, *zit. nach Arch. of Ped.* 1922, p. 622.
45. OPPENHEIMER: *D. Arch. f. kl. Med.*, 30, 1882; *zit. nach HEUBNER, Jahrb. Khk.*, 1885, Bd. 22, p. 179.
46. BURNET: *Brit. Journ. Childrens Dis.*, 1921, Bd. 18, p. 124.
47. HAGENBACH-BURCKHARDT: *Jahrb. Khk.* 60, p. 471.
48. WILMS u. SICK: *Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr.* Erg. 9, 1902.
49. BEHRENDSEN: *D. m. W.* 1897 u. 27, p. 433; beide *zit. nach ÅKERLUND* (50).
50. ÅKERLUND: *Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr.* Erg., Bd. 33, 1918.
51. COHN: *Jahrb. f. Khk.* 27, 1894.
52. DE BUYS: *Am. Journ. Dis. Childr.*, vol. 27, 1924, p. 156.
53. HESS: *Scurvy, past and present*. Philadelphia 1920.
54. UTTER, H.: *Am. Journ. Dis. Childr.*, vol. 29, April 1925, p. 575.
55. WILSON and SELLDOWITZ: *Am. Journ. Dis. Childr.*, vol. 29, Mai 1925, p. 603.

Körpergewichte von Säuglingen in einigen Vororten Stockholms 1920—1924.

Von

J. AXEL HÖJER.

Das Material, das oben S. 1 u. ff. in diesem Heft geschildert ist, hat auch als Grundlage zu Ausarbeitung von Gewichtstabellen und -kurven gedient. In erster Reihe beabsichtigte ich dabei das Körpergewicht bei der oben als »Kinder mit physiologischer Kraniotabes« bezeichneten Gruppe, im Vergleich mit der anderer Säuglinge aus demselben Wohnbezirk zu studieren. Die Bearbeitung der primären Ziffern¹ wurde indes gründlicher vorgenommen, als es für diesen Zweck notwendig gewesen wäre, teils darum, weil kein grösseres Material über die Gewichtsverhältnisse *schwedischer* Kinder veröffentlicht ist, teils darum, weil meines Wissens in der Litteratur keine Zusammenstellung von Gewichtsangaben existiert, die für einen gewissen Ort und eine gewisse Zeitperiode die Mehrzahl der häuslich verpflegten Säuglinge umfasst. Ein solches Material, bei dem also keine Auswahl vorgenommen ist, scheint mir grösseres Interesse zu haben.

Die bekanntesten und häufigst zitierten Ziffern für die Gewichtsverhältnisse bei Säuglingen sind die CAMERERS (1), die wie die meisten anderen in der Weise erhalten wurden, dass die Eltern durch Aufrufe in Zeitungen aufgefordert wurden,

¹ Bei dieser Bearbeitung ist ein Mathematiker, Amanuenz K. J. HÖJER, mir behülflich gewesen, dem ich herzlich danke.

Beobachtungen über das Gewicht ihrer eigenen Kinder mitzuteilen. Dass bei einem solchen Vorgehen grosse Unsicherheitsmomente vorhanden sind, scheint unbestreitbar [FRÖLICH (2)].

BRAILSFORD-ROBERTSSON (3) hat von verschiedenen Fürsorgestellen in England Angaben über das Gewicht in den ersten Lebensmonaten gesammelt. Die Angaben über das Ausgangsmaterial sind sehr unvollständig, aber die ungleichmässigkeit der Ziffern lässt seine mangelhafte Homogenität ahnen. Als Brustkinder rechnet BRAILSFORD-ROBERTSSON alle Kinder, bei welchen auf den Kurven angegeben wird, dass sie Brustnahrung erhalten hätten, ohne Rücksicht auf die Dauer dieser Ernährungsweise. Als Flaschenkinder sind alle die gerechnet, betreffs derer die Aufzeichnungen der Anstalten keine Bemerkung darüber enthalten, dass Brustnahrung gereicht worden sei(!) usw. Das beste Material ist das von TH. FRÖLICH (l. c.). Er hat selbst die Gewichtsbestimmungen in Familien seiner eigenen Klientel veranlasst. Im Material des *Verfassers* sind die Wägungen von ein und demselben geübten Assistenten ausgeführt und alle Kinder wurden jedesmal von dem Arzt untersucht, der die Diät im betreffenden Fall verordnete. Die Primärziffern meines Materials müssen deshalb als einheitlicher und sicherer betrachtet werden, als bei den früheren Verfassern. — FRÖLICH spricht die Hoffnung aus, dass spätere Untersucher seine Angaben komplettieren würden. Das Material des Verfassers erfüllt diese Erwartung insofern, als es auch für das zweite Halbjahr gute Ziffern gibt. Dass jede Darstellung wie die vorliegende in einer statistisch bearbeiteten Form gegeben werden muss, die den Wert der Mittelzahlen zeigt und sich nicht bloss auf die Vorlegung dieser Durchschnittsgrössen beschränken darf, ist u. a. von MURLIN (4) hervorgehoben worden.

Von den 605 Säuglingen wurden 55 ausgeschlossen; zunächst die 17 während des ersten Lebensjahres gestorbenen; ferner einige Fälle von Inanition bei der Brust, Tuberkulose, Lues und anderen Krankheiten; schliesslich die Fälle, welche wegen geringen Umfangs und der Zeitpunkte der Beobachtungen nicht verwendbar waren. Die übrigen 550 bezeichne ich als

im ganzen grossen gesunde Kinder. Damit meine ich nicht, dass sie sämtlich durch das ganze erste Lebensjahr völlig frei waren von allen Krankheitszeichen oder leichten Erkrankungen (wie Bronchitis, die bei 84 Kindern, Diarrhöe, die bei 100 Kindern verzeichnet ist, usw.). Säuglinge bleiben ja im allgemeinen nicht das ganze erste Jahr von jedem Unwohlsein verschont. Es ist ein Zeichen guter Gesundheit, wenn solche akute Affektionen sehr wenig Einwirkung auf die Gewichtskurve haben. So verhielt es sich bei diesen Kindern meines Materials. Eine grosse Gruppe von ihnen (94 Kinder) hat leichte exsudative Symptome aufgewiesen. Auch bei diesen haben die Gewichtskurven keine Sondermerkmale gezeigt. Leichtere exsudative Erscheinungen sind bei gut beobachteten Fällen so häufig zu konstatieren und die Grenze zwischen Gesundheit und Krankheit ist so schwer zu ziehen, dass ich auch diese Kinder mit einbezogen habe.

Die demnach verbliebenen 550 Fälle sind nach der Härte des Schädels, der Dauer der Beobachtungszeit, nach Geburtsgewicht, Geschlecht und Ernährungsart in folgende Gruppen aufgeteilt:

I. Kinder mit hartem Schädel.

1. Beobachtungszeit länger als 6 Monate		Tab.	Fig.
a. Geburtsgewicht mindestens 2750 g (201 Kinder)		—	1, 5
α. Brustkinder, Knaben (60 Kinder)		1	2, 4
β. » Mädchen (47 »)		2	2
γ. Gemischte Kost, Knaben (41 »)		3	3
δ. » Mädchen (37 »)		4	3
ε. Kuhmilch (16 »)		5	3
b. Geburtsgewicht unter 2750 g (über 1500 g) (24 Kinder)		6	1
2. Beobachtungszeit weniger als 6 Monate (»Streufälle«)			
a. Geburtsgewicht mindestens 2750 g (209 Kinder)		7	5
b. Geburtsgewicht unter 2750 g (44 Kinder)		—	—

II. Kinder mit Erweichungen am Schädel.

1. Klinische Rachitis (24 Kinder).	Tab.	Fig.
2. Physiologische Kraniotabes		
a. Geburtsgewicht mindestens 2750 g (31 Kinder)	8	1
b. Geburtsgewicht unter 2750 g (16 Kinder)	9	1

Die Art meines poliklinisch beobachteten Materials macht gewisse statistische Bemerkungen erforderlich. Die Gewichte sind für Zeitpunkte angegeben, zwischen welchen je vier Wochen liegen; mit Geburtsgewicht und Gewicht am Ende des ersten Jahres gibt dies also 14 Zahlenangaben. Nun ist es klar, dass die Zeitpunkte für die Wägung auf der Fürsorgestelle, obzwar immer gerade je 4 Wochen dazwischen liegen, bei den verschiedenen Kindern nicht stets mit einem Alter von 4, 8, 12 Wochen etc. zusammenfallen können. Es ist hier ein annäherndes Verfahren eingeschlagen worden, wobei die höchste Differenz jedoch 3 Tage betrug. Ein Kind, das im Alter von ein, zwei oder drei Tagen über oder unter z. B. 4 Wochen gewogen wurde, ist also als 4 Wochen alt eingestellt. Da sich dergleichen bei einer grösseren Anzahl von Kindern in einem Material immer ausgleicht, hat dieses Vorgehen keine nennenswerte Bedeutung für das Resultat.

Ferner haben sich die Mütter, wie oben auf Seite 6 erwähnt ist, nicht jede Woche durch das ganze erste Jahr zur Wägung eingefunden. Es ist dadurch sehr oft folgendes vorgekommen. Ein Kind wurde z. B. im Alter von 22, 25, 27 und 30 Wochen gewogen. Obzwar hier eine fortlaufende Gewichtsserie vorhanden ist, fehlen gerade für diejenigen Wochen, welche ganze 4-Wochenperioden repräsentieren, nämlich für die 24. und 28. Woche, exakte Angaben. Solche Daten wurden, wenn die Kurve sonst einen regelmässigen Verlauf aufwies, durch geradlinige auf graphischem Weg ausgeführte Interpolation konstruiert. Die grösste »Spannweite«, bei welcher eine solche Interpolation vorgenommen wurde, betrug vier Wochen (bei FRÖLICH zwei Wochen). Bei einer geringen Zahl von Fällen wurde eine Angabe durch Extrapolation konstruiert,

in diesem Fall aber nie für einen längeren Abstand von den exakten Zahlen als *eine* Woche. Schliesslich muss betreffs der Verwendung des Primärmaterials betont werden, dass *alle* Angaben über das Gewicht bei einem Alter von einer vollen Zahl von 4-Wochenperioden, die auf die eben angegebene Art gewonnen werden konnten, in die Berechnungen einbezogen worden sind. Ich bin darin anders vorgegangen als RICHET (5), der, um den Variationskoeffizienten zu vermindern, den niedrigsten und höchsten Wert ausschliesst(!) und anders als FRÖLICH, der darauf verzichtet, weitere Angaben über ein Kind aufzunehmen, das einmal sozusagen aus der Serie ausgefallen ist. Eine solche Methode trägt sicher dazu bei, die erhaltenen Kurven, die ja nichts anderes sind als Verbindungslinien zwischen Monatsdurchschnittszahlen, so gleichmässig als möglich zu machen. Es muss richtiger sein, zu versuchen, jede Monatsmittelzahl möglichst exakt zu bekommen und da müssen alle Werte mitaufgenommen werden. Besonders gilt dies dann, wenn die Schilderung die Gewichtsverhältnisse bei Säuglingen in einem gewissen Wohnbezirk beleuchten will. Hervorgehoben sei, dass die Kurve nicht die Gewichtsänderung bei denselben Kindern darstellt, sondern eine Verbindungslinie zwischen den Werten, die dadurch gewonnen sind, dass alle erhältlichen Gewichtsangaben für jeden 4-Wochenpunkt gesammelt wurden. Dies betrifft sowohl die Kurven für das absolute Gewicht als auch die für die Gewichtszunahme. Es versteht sich, dass die Ziffern in den Tabellen für die Gewichtszunahme durch eine für jeden Fall gesonderte Bearbeitung der Ziffern des Primärmaterials berechnet sind.

Die Gewichtsangaben für die 201 Kinder mit hartem Schädel, Geburtsgewicht von mindestens 2750 g und längerer Beobachtungszeit als 6 Monate sind zu der ausgezogenen Linie *a* auf fig. 1 verarbeitet worden, welche als Normalkurve für mein Material bezeichnet werden kann. Da alle diese Kinder auch in den Tabellen 1—5 vorkommen, sehe ich von einer Mitteilung der vollständigen Tabelle für diese Kurve ab und gebe hier nur die Durchschnittszahlen.

Gewicht der Kinder mit hartem Schädel, Geburtsgewicht von mindestens 2750 g, Beobachtungszeit von mehr als 6 Monaten.

Alter in Wochen	0	4	8	12	16	20	24
Gewicht in g . .	3520	3880	4640	5320	6000	6600	7170
Zunahme in g . .	—	390	750	700	660	620	490
Alter in Wochen	28	32	36	40	44	48	52
Gewicht in g . .	7690	8090	8470	8840	9170	9490	9710
Zunahme in g . .	520	470	450	390	320	320	250

Die 31 Kinder, die ich als Fälle »mit physiologischer Kraniotabes« bezeichnet habe, mit einem Geburtsgewicht von mindestens 2750 g, sind auf fig. 1 durch die gestrichelte Linie *a* dargestellt (Tabelle 8). Diese Linie fällt, praktisch genommen, mit der Normalkurve zusammen. Noch grösser ist die Übereinstimmung des Verlaufs der auf derselben Figur ersichtlichen zwei Kurven für Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 2750 g; der ausgezogenen Linie *b*, welche das Gewicht normaler Kinder mit hartem Schädel darstellt (Ziffern in Tabelle 6), mit der gestrichelten Linie *b*, Gewicht von 16 Kindern mit physiologischer Kraniotabes (Tabelle 9). Aus den Kurven auf fig. 1 geht also hervor, dass sich die Kinder mit der Anomalie, die ich als physiologische Kraniotabes bezeichne, betreffs ihres Gewichtes in keiner Weise von den Kindern desselben Wohnbezirks unterscheiden, die auch in Bezug auf das Verhalten des Schädels völlig normal sind.

Fig. 2 ist nach den Tabellen 1 (60 Knaben, Brustkinder) und 2 (47 Mädchen, Brustkinder) ausgearbeitet. Während die Kurven im ersten Quartal gleichen Verlauf haben, liegt die der Knaben in den weiteren Quartalen höher, für das Alter von 1 Jahr mit mehr als 700 g. Es verdient erwähnt zu werden, dass CAMERER'S Kurve für Brustkinder, Knaben und Mädchen, die mit etwas niedrigerem Wert beginnt, nach dem ersten Monat für das ganze Jahr zwischen meinen zwei Kurven auf fig. 2 verläuft. Auch mit FRÖLICH'S Ziffern für Brustkinder

stimmen meine Zahlen gut überein, wofür fig. 4 für Knaben ein Beispiel gibt. FRÖLICH's Kurve liegt (ebenso wie seine Kurve für weibliche Brustkinder im Vergleich zu den meinen)

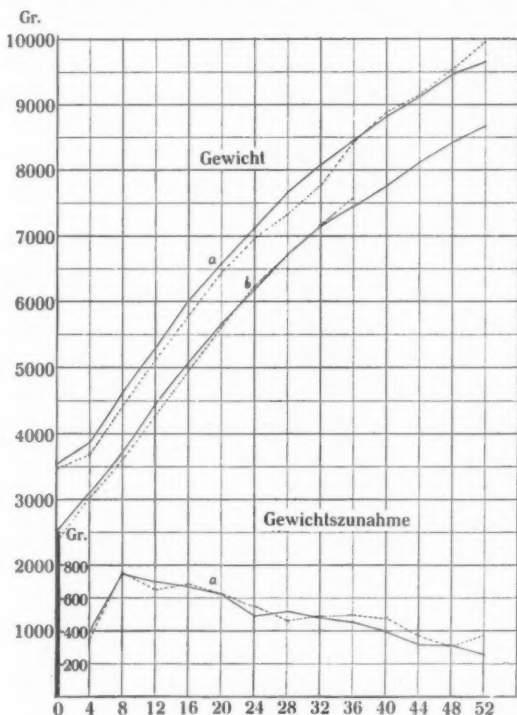


Fig. 1. Durch mehr als sechs Monate beobachtete Kinder.

Ausgezogene Linie: Kinder mit hartem Schädel.

Gestrichelte Linie: " " physiologischer Kraniotabes.

a Geburtsgewicht mindestens 2750 g.

b " " unter 2750 g.

im ersten Quartal etwas höher. Dieser Unterschied ist vermutlich auf die Verschiedenheit des Materials in sozialer Beziehung zurückzuführen. Die Kinder FRÖLICH's gehörten wahrscheinlich der wohlhabenden Mittelklasse an, die Mehrzahl

der meinen stammte aus der Arbeiterbevölkerung. Die Mütter meines Materials mussten deshalb sehr bald nach der Entbindung die ganze häusliche Arbeit verrichten, was meist einen geringeren Milchreichtum bedingt. Wenn dann im zweiten

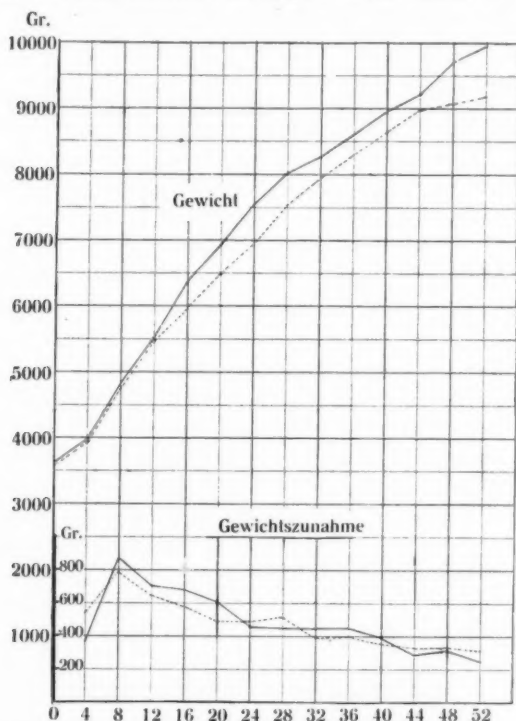


Fig. 2. Brustkinder, durch mehr als sechs Monate beobachtet
Geburtsgewicht mindestens 2750 g.

Ausgezogene Linie: Knaben. Gestrichelte Linie: Mädchen.

Quartal in grösserem Ausmass Kuhmilch zugegeben wird, gleicht sich der Unterschied zwischen den Kurven aus.

Von Interesse ist es, dass schwedische, norwegische und deutsche Brustkinder nach diesen Untersuchungen völlig gleichartige Gewichtsverhältnisse aufweisen.

FRIEDENTHAL's (6) Kurve für 15 deutsche Brustkinder, die dasselbe Geburts- und 1-Jahres-Gewicht wie meine Knaben haben, hat in der Zwischenzeit einen höheren Verlauf. Es handelt sich bei diesen Fällen um besonders ausgewählte Kinder (FRÖHLICH). Eine nach den Angaben PETTERSSON's (7) über das Gewicht von 15 schwedischen Brustkindern konstruierte Kurve hat einen unregelmässigeren Verlauf.

Fig. 3 gibt nach Tabelle 3 und 4 die Gewichte für Kinder, die bei Allaitement mixte aufgezogen sind, und nach Tabelle 5 für die vom Anfang an mit Kuhmilch aufgezogenen Kinder. Die letztgenannte ist nahezu identisch mit der von BRAILSFORD-ROBERTSSON für Kuhmilchkinder an gewissen englischen Fürsorgestellen angegebene. Meine Kurve für die künstlich aufgezogenen Kinder liegt etwas unter meiner Normalkurve. Der Unterschied beträgt jedoch in der 40. Woche nur ein Hekto. Nach CAMERER brauchen künstlich ernährte Kinder einen Monat länger bis zur Verdoppelung des Geburtsgewichtes. In meinem Material verhielt es sich nicht so. Der Unterschied zwischen CAMERER's Kindern einerseits und BRAILSFORD-ROBERTSSON's sowie den meinen andererseits ist der, dass die letztgenannten unter sachkundiger Überwachung standen. Man kann sagen, das Verlauf der Gewichtskurve bei so überwachten, künstlich aufgezogenen Kindern bildet einen Beleg für den Nutzen einer solchen Überwachung.

Von Interesse ist es, die Kurven für Allaitement mixte auf figur 3 mit den Kurven der Brustkinder auf figur 2 zu vergleichen. Diese Kurven verlaufen in den ersten drei Quartalen ganz gleich, und zwar sowohl bei den Knaben als bei den Mädchen; im vierten Quartal aber nehmen die Kinder, die im ersten einen Zuschuss von Kuhmilch bekommen haben, beträchtlich mehr zu, als diejenigen, welche dieses ganze Quartal (viele Kinder noch beträchtlich länger) nur bei Brustmilch aufgezogen wurden. Der Unterschied im Gewicht zu Ende des ersten Jahres beträgt für Knaben über ein halbes Kilogramm, für Mädchen etwas weniger. Es fragt sich, ob nicht der im ersten Halbjahr eingeführte Zuschuss von Salzen in der Kuhmilch für das Wachstum der Kinder im zweiten Halbjahr von

Nutzen sein kann. Meine Ziffern können darauf deuten. Es sind freilich weitere Beobachtungen notwendig, um den Schluss sicherzustellen.

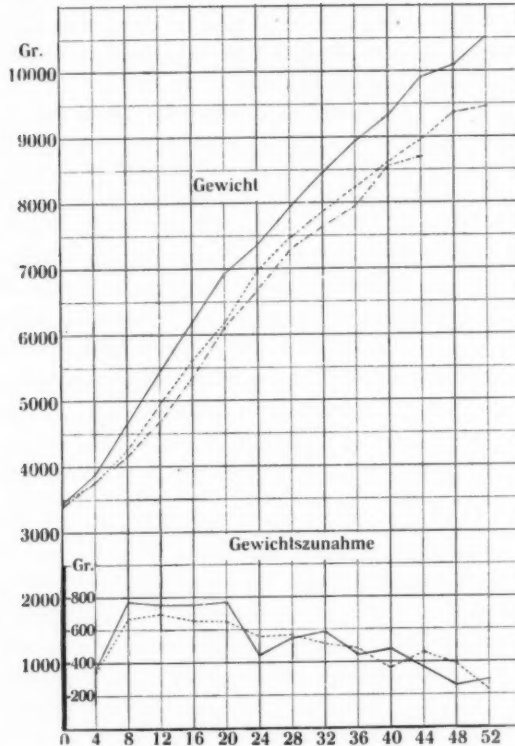


Fig. 3. Kinder, die durch mehr als sechs Monate in Beobachtung standen.
Geburtsgewicht mindestens 2750 g.

Die beiden oberen Kurven: Allaitement mixte.

Ausgezogene Linie: Knaben.

Gestrichelte Linie: Mädchen.

Unterste Kurve: Bei Kuhmilch aufgezogene Kinder.

Die Ziffern für die 24 als Rachitis diagnostizierten Fälle mit Erweichungen am Schädel sind recht differierend. Die Geburtsgewichte wechseln zwischen 1620 und 5000 g, die Jahres-

gewichte zwischen 6200 und 12000 g. Wenn eine statistische Bearbeitung eines solchen Materials, das teils aus Überfütterten, teils aus Debilen besteht, einen Wert haben soll, muss es nach dem Geburtsgewicht aufgeteilt werden. Dies ist unmög-

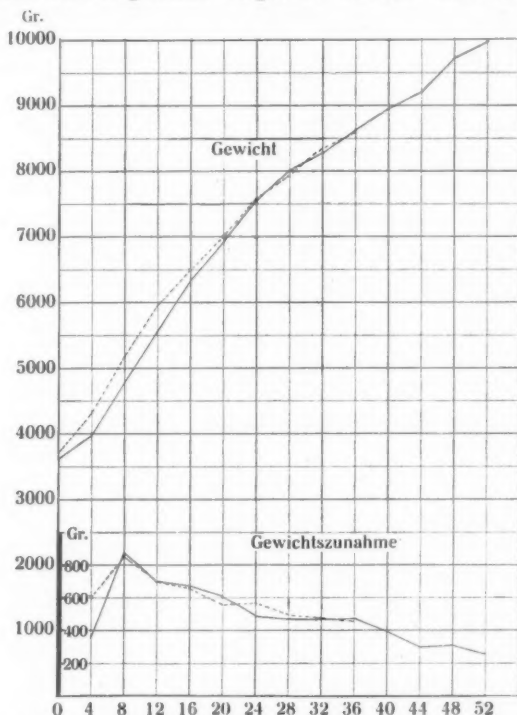


Fig. 4. Brustkinder, Knaben, durch mehr als sechs Monate beobachtet.
Geburtsgewicht mindestens 2750 g.

Ausgezogene Linie: Werte nach HÖJER.

Gestrichelte Linie: Werte nach FRÖLICH.

lich, da die Durchschnittsziffer, die für jeden Zahl angegeben werden kann, nur 9 beträgt. Es wird deshalb für diese Kinder weder eine Tabelle noch eine Kurve mitgeteilt. Ähnlich verhielt es sich bei den 44 Streufällen mit Geburtsgewicht unter 2750, die kürzere Zeit als sechs Monate in Beobachtung waren.

Das Geburtsgewicht beträgt (bei 324 Kindern, Knaben und Mädchen) 3405 g. Teilt man die Kinder in solche über und unter 2750 g, so wird das Durchschnittsgewicht der ersteren 3500 (3534), das der letzteren 2400 (2413). Der Unterschied zwischen Knaben und Mädchen ist unbedeutend.

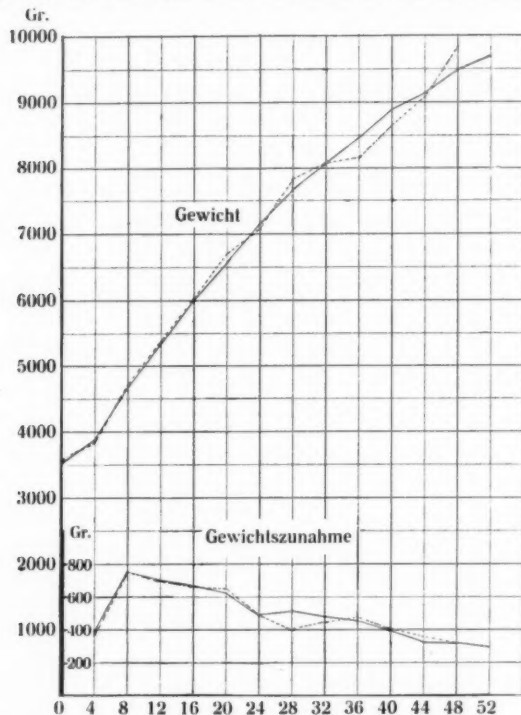


Fig. 5. Normale Kinder, Geburtsgewicht mindestens 2750 g.
Ausgezogene Linie: Beobachtungszeit mehr als sechs Monate.
Gestrichelte Linie: » weniger als sechs Monate.

Die gute Übereinstimmung zwischen die Normalkurve und die »Streufläche«-kurve in fig. 5 beweist, dass die erstere auf Gewichtsangaben gegründet ist, zahlreiche genug um die durchschnittlichen Gewichtsverhältnissen bei den Säuglingen der Ortschaft hervortreten zu lassen.

Ein Detail betreffs der *Gewichtszunahme*, das erwähnt zu werden verdient, ist folgendes: Die sog. Normalkurve zeigt in der 20.—24. Woche eine geringere Zunahme als in der folgenden Wochenperiode. Die betreffende Gewichtsvermehrung ist sogar geringer, als man nach dem früheren Verlauf der Kurve hätte erwarten sollen; sie weist hier ein relatives Minimum auf. Dasselbe Verhalten ist bei neun von den dreizehn Gruppen zu beobachten, in welche FRÖLICH und ich unsere Fälle eingeteilt haben. Mitunter fällt dieses Minimum auf die 24., mitunter auf die 28. Woche, also um das Ende des ersten Halbjahres. Das erinnert an die von deutschen Verfassern für Krankenhausmaterial nachgewiesene, gesteigerte Morbidität um die Halbjahreswende. Nach meinem Material sowie nach FRÖLICH's scheint es, als ob die Säuglinge im allgemeinen um diese Zeit nicht so zunehmen würden, wie sie sollten.

Es liegt nahe, die kompensatorisch gesteigerte Gewichtsvermehrung im siebenten Monat mit der da reichlicher gegebenen Beikost in Zusammenhang zu bringen. Worin nun auch die Ursache für die *Retardation* in der Gewichtszunahme um die Halbjahreswende liegen mag, scheint das Verhalten dafür zu sprechen, dass man schon am Ende des zweiten Quartals die Diet abwechselnder gestalten soll.

Recht grosse Aufmerksamkeit pflegt man der Zeit zu schenken, in der ein Säugling sein Geburtsgewicht verdoppelt. So gibt FRIEDENTHAL an, dass dies bei gesunden Kindern binnen 115—130 Tagen der Fall ist, während schwächliche 140—180 Tage dazu brauchen. Hier möge daran erinnert sein, dass die Dauer der Zeit bis zur Gewichtsverdopplung in erster Linie von der Grösse des Geburtsgewichtes bestimmt wird. So verdoppelten, bei einem im grossen ganzen parallelen Verlauf der Gewichtskurven, meine Kinder mit 3500 g Geburtsgewicht dasselbe binnen 164 Tagen, während die Gruppe mit einem Geburtsgewicht von 2500 g es in 112 Tagen verdoppelte.

Schliesslich mag in Bezug auf die Körperlänge der Brustkinder zum Ende des ersten Jahres bemerkt sein, dass sie für 17 Knaben $75 \pm 0,8$ cm, für 15 Mädchen $74 \pm 0,6$ cm betrug.

Zeichenerklärung: N = Anzahl der Fälle, M = arithmetisches Mittel, σ = Dispersion, $\varepsilon(M)$ und $\varepsilon(\sigma)$ = mittlerer Fehler für M resp. σ , V_k = Variationskoeffizient, d. h. Dispersion in Prozenten des arithmetischen Mittels für Gewicht resp. Gewichtszunahme.

Die Gewichtsziffern in g angegeben.

Tabelle 1. *Brustkinder, Knaben, Geburtsgewicht mindestens 2750 g. Beobachtungszeit > 6 Mon. (fig. 2, 4).*

Gewichtstabelle

Tabelle d. Gewichtszunahmen

Alter Wochen	N	M	$\varepsilon(M)$	σ	$\varepsilon(\sigma)$	V_k	N	M	$\varepsilon(M)$	σ	$\varepsilon(\sigma)$	V_k
Geburt	57	3640	60	450	42	12,4	—	—	—	—	—	—
4	27	3970	79	410	56	10,2	26	360	54	270	38	76,1
8	40	4850	76	480	54	9,2	26	870	49	250	35	28,8
12	41	5540	86	550	60	9,9	34	710	33	190	23	26,8
16	47	6350	95	660	68	10,2	38	680	32	200	23	29,5
20	44	6910	129	850	90	12,1	40	610	35	220	25	36,1
24	44	7560	127	840	89	11,1	37	470	36	220	26	46,8
28	42	8010	102	860	93	10,7	37	460	30	190	20	41,5
32	42	8280	138	900	98	10,9	35	460	34	200	24	43,5
36	38	8680	138	860	101	9,9	33	470	42	240	30	51,0
40	33	8950	158	900	111	10,1	30	390	31	170	22	43,5
44	29	9230	159	860	113	9,3	27	290	38	200	22	68,9
48	27	9740	177	920	126	7,4	19	320	73	320	53	100,0
52	21	9930	215	990	151	9,9	17	260	49	200	35	77,0

Tabelle 2. *Brustkinder, Mädchen, Geburtsgewicht mindestens 2750 g. Beobachtungszeit > 6 Mon. (fig. 2).*

Gewichtstabelle

Tabelle d. Gewichtszunahmen

Alter Wochen	N	M	$\varepsilon(M)$	σ	$\varepsilon(\sigma)$	V_k	N	M	$\varepsilon(M)$	σ	$\varepsilon(\sigma)$	V_k
Geburt	45	3590	75	500	53	13,9	—	—	—	—	—	—
4	22	3930	96	450	68	11,4	20	540	69	310	49	57,5
8	35	4740	88	520	62	11,0	21	780	41	190	29	24,8

(Tabelle 2 Forts.).

Alter Wochen	N	M	$\varepsilon(M)$	σ	$\varepsilon(\sigma)$	V_k	N	M	$\varepsilon(M)$	σ	$\varepsilon(\sigma)$	V_k
12	39	5460	95	590	67	10,8	33	640	33	190	23	29,7
16	38	5960	93	580	67	9,7	33	570	28	160	20	28,0
20	36	6500	100	600	71	9,2	32	480	37	210	26	43,7
24	35	6920	98	580	69	8,4	30	480	42	230	30	47,8
28	39	7530	102	630	72	8,4	34	520	38	220	27	42,3
32	28	7920	141	750	100	9,5	27	390	50	260	36	66,6
36	30	8270	127	700	91	8,5	20	400	51	230	37	57,5
40	26	8640	153	780	108	9,0	20	360	56	250	40	69,6
44	23	8970	218	1050	154	11,7	17	330	63	260	45	78,9
48	20	9080	184	830	131	9,1	14	330	65	240	45	72,5
52	22	9190	166	780	118	8,5	16	310	45	180	32	58,0

Tabelle 3. *Gemischte Kost, Knaben, Geburtsgewicht mindestens 2750 g. Beobachtungszeit > 6 Mon. (fig. 3).*

Gewichtstabelle

Tabelle d. Gewichtszunahmen

Alter Wochen	N	M	$\varepsilon(M)$	σ	$\varepsilon(\sigma)$	V_k	N	M	$\varepsilon(M)$	σ	$\varepsilon(\sigma)$	V_k
Geburt	36	3410	68	410	48	12,0	—	—	—	—	—	—
4	24	3870	94	460	67	11,9	21	350	70	320	49	91,5
8	32	4650	100	570	71	12,4	22	770	53	250	38	32,5
12	32	5420	109	620	78	11,6	29	750	41	220	30	29,3
16	30	6200	100	550	71	8,9	29	750	41	220	29	29,3
20	26	6910	127	650	90	9,4	23	760	37	180	26	23,5
24	27	7330	142	740	101	10,1	23	440	52	250	37	56,7
28	24	7920	155	760	112	9,6	21	540	30	140	22	25,4
32	24	8460	165	810	117	9,6	22	580	45	210	32	36,3
36	21	8920	181	830	127	9,3	16	440	65	260	46	59,1
40	18	9320	253	1060	177	11,4	16	470	54	230	40	48,9
44	16	9900	220	880	154	8,9	13	380	78	280	55	73,7
48	17	10090	253	1040	179	10,3	10	260	69	220	49	84,6
52	22	10510	260	1230	186	11,7	14	290	86	320	60	110,2

Tabelle 4. *Gemischte Kost, Mädchen, Geburtsgewicht mindestens 2750 g. Beobachtungszeit > 6 Mon. (fig. 3).*

Gewichtstabelle

Tabelle d. Gewichtszunahmen

Alter Wochen	N	M	$\varepsilon(M)$	σ	$\varepsilon(\sigma)$	V_k	N	M	$\varepsilon(M)$	σ	$\varepsilon(\sigma)$	V_k
Geburt	37	3420	77	470	55	13,7	—	—	—	—	—	—
4	15	3710	133	510	93	13,7	14	330	84	310	59	94,0
8	24	4240	133	650	94	15,3	15	680	69	270	49	39,6
12	29	4930	123	650	85	13,2	24	720	49	240	35	33,3
16	31	5610	141	790	100	14,1	26	670	41	210	29	31,3
20	33	6220	126	720	89	11,6	28	670	38	200	27	29,8
24	34	6960	109	630	77	9,0	28	550	38	200	27	36,3
28	31	7430	119	670	85	9,0	29	570	44	240	32	42,1
32	27	7830	150	780	107	10,0	25	520	44	220	31	42,3
36	25	8240	164	820	115	10,0	21	480	39	180	28	31,0
40	21	8620	200	920	141	10,7	19	360	61	270	44	75,0
44	18	8930	183	770	128	8,6	15	450	77	300	55	66,6
48	20	9340	177	800	127	8,6	16	390	48	190	33	48,7
52	14	9470	235	870	164	9,2	11	230	85	280	60	121,5

Tabelle 5. *Kuhmilchernährung, Knaben und Mädchen, Geburtsgewicht mindestens 2750 g. Beobachtungszeit > 6 Monate (fig. 3).*

Gewichtstabelle

Tabelle d. Gewichtszunahmen

Alter Wochen	N	M	$\varepsilon(M)$	σ	$\varepsilon(\sigma)$	V_k	N	M	$\varepsilon(M)$	σ	$\varepsilon(\sigma)$	V_k
Geburt	13	3380	128	460	90	13,9	—	—	—	—	—	—
4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
8	6	4140	158	380	108	9,2	—	—	—	—	—	—
12	10	4700	115	370	82	7,9	6	660	108	260	74	39,3
16	13	5370	155	560	110	10,8	10	530	66	210	47	39,6

(Tabelle 5 Forts.).

Alter Wochen	<i>N</i>	<i>M</i>	$\varepsilon(M)$	σ	$\varepsilon(\sigma)$	V_k	<i>N</i>	<i>M</i>	$\varepsilon(M)$	σ	$\varepsilon(\sigma)$	V_k
20	12	6120	328	1150	234	18,7	10	600	75	240	53	40,0
24	11	6670	375	1270	260	19,0	11	500	58	190	40	38,0
28	13	7270	325	1170	228	16,1	10	510	72	230	51	45,0
32	12	7640	399	1400	286	18,3	12	400	94	330	67	82,5
36	11	7940	378	1250	266	15,7	9	380	90	270	64	71,0
40	10	8580	410	1310	292	15,2	9	410	40	120	29	29,2
44	10	8700	418	1340	297	15,4	10	130	69	220	49	169,0

Tabelle 6. *Knaben und Mädchen, Geburtsgewicht < 2750 aber > 1500, Beobachtungszeit > 6 Monate (fig. 1).*

Gewichtstabelle

Tabelle d. Gewichtszunahmen

Alter Wochen	<i>N</i>	<i>M</i>	$\varepsilon(M)$	σ	$\varepsilon(\sigma)$	V_k	<i>N</i>	<i>M</i>	$\varepsilon(M)$	σ	$\varepsilon(\sigma)$	V_k
Geburt	23	2510	45	210	31	8,3	—	—	—	—	—	—
4	12	3120	80	280	57	9,0	11	630	76	250	53	39,7
8	19	3740	105	460	74	12,3	12	700	68	240	49	34,3
12	23	4430	104	490	72	11,1	19	700	68	300	48	42,7
16	22	5040	113	530	80	10,5	22	630	36	170	26	27,0
20	23	5690	100	480	71	8,5	21	690	35	160	25	23,2
24	21	6210	117	540	83	8,7	21	540	37	170	26	31,5
28	18	6730	133	560	93	8,3	17	500	58	240	41	48,0
32	19	7160	127	560	90	7,8	15	440	54	210	38	47,7
36	16	7460	130	530	93	7,1	14	340	40	180	34	52,9
40	15	7760	164	640	116	8,2	14	420	58	220	42	51,9
44	14	8150	181	670	127	8,2	13	230	47	170	33	23,6
48	14	8400	200	740	140	8,8	10	260	44	350	31	134,8
52	10	8680	215	690	153	7,9	—	—	—	—	—	—

Tabelle 7. *Knaben und Mädchen, Geburtsgewicht mindestens 2750 g. Beobachtungszeit < 6 Monate. (»Streufälle«, fig. 5).*

Gewichtstabelle

Tabelle d. Gewichtszunahmen

Alter Wochen	N	M	$\varepsilon(M)$	σ	$\varepsilon(\sigma)$	V_k	N	M	$\varepsilon(M)$	σ	$\varepsilon(\sigma)$	V_k
Geburt	167	3590	29	380	21	10,6	—	—	—	—	—	—
4	64	3820	54	430	37	11,2	55	370	41	300	29	81,0
8	95	4670	62	600	44	12,9	46	750	37	250	26	33,3
12	81	5330	74	670	53	12,6	56	710	32	240	23	38,8
16	61	6020	96	750	68	12,5	47	650	32	220	23	33,8
20	50	6700	112	790	79	11,8	36	650	35	210	25	32,3
24	36	7100	135	810	95	11,4	25	480	44	220	31	45,8
28	24	7840	114	560	81	7,1	18	400	45	190	32	47,5
32	19	8100	241	1060	171	13,1	8	440	75	210	52	47,7
36	17	8150	219	900	155	11,0	11	470	61	200	43	42,5
40	22	8680	181	850	129	9,8	9	410	53	160	38	39,0
44	19	9100	243	1070	172	11,7	12	360	54	190	39	52,7
48	15	9880	258	1010	184	10,2	12	320	54	190	39	59,8

Tabelle 8. *Physiologische Kraniotabes, Knaben und Mädchen, Geburtsgewicht mindestens 2750 g (fig. 1).*

Gewichtstabelle

Tabelle d. Gewichtszunahmen

Alter Wochen	N	M	$\varepsilon(M)$	σ	$\varepsilon(\sigma)$	V_k	N	M	$\varepsilon(M)$	σ	$\varepsilon(\sigma)$	V_k
Geburt	30	3480	80	440	57	12,6	—	—	—	—	—	—
4	13	3710	64	230	45	6,2	13	350	64	230	45	65,6
8	22	4440	100	470	213	10,6	12	760	66	230	47	30,2
12	24	5110	141	530	77	10,4	20	650	44	200	32	30,8
16	25	5770	116	580	82	10,1	24	690	39	190	28	28,0
20	25	6420	158	790	111	12,3	23	620	52	250	37	40,3
24	23	6980	142	680	100	9,8	21	560	41	190	29	33,9
28	19	7310	134	590	95	8,1	18	450	43	180	30	40,0

(Tabelle 8 Forts.).

Alter Wochen	N	M	$\varepsilon(M)$	σ	$\varepsilon(\sigma)$	V_k	N	M	$\varepsilon(M)$	σ	$\varepsilon(\sigma)$	V_k
32	14	7760	162	600	113	7,7	14	480	43	150	28	31,1
36	12	8430	174	610	145	7,2	10	500	37	120	27	24,0
40	13	8860	211	760	149	8,6	10	460	97	310	69	67,4
44	13	9180	216	780	153	8,5	11	370	56	180	37	47,0
48	11	9510	282	930	198	9,8	9	300	70	210	50	70,0
52	12	9960	241	840	172	8,5	9	370	50	150	36	40,5

Tabelle 9. *Physiologische Kraniotabes, Knaben und Mädchen, Geburtsgewicht < 2750 g (fig. 1).*

Gewichtstabelle

Tabelle d. Gewichtszunahmen

Alter Wochen	N	M	$\varepsilon(M)$	σ	$\varepsilon(\sigma)$	V_k	N	M	$\varepsilon(M)$	σ	$\varepsilon(\sigma)$	V_k
Geburt	16	2400	75	300	53	12,5	—	—	—	—	—	—
4	8	3010	89	250	63	8,3	8	440	86	240	60	54,5
8	12	3620	148	520	106	14,3	8	640	96	270	68	42,2
12	15	4260	146	570	104	13,3	12	760	69	240	49	31,6
16	15	4940	195	760	138	15,4	14	690	98	360	68	52,1
20	12	5630	225	790	161	14,0	11	790	70	230	49	29,1
24	12	6230	194	680	139	10,9	12	520	66	230	47	44,2
28	11	6730	173	570	121	8,5	10	560	103	330	73	59,0
32	9	7160	220	660	157	9,2	9	510	57	170	40	33,3
36	9	7530	247	740	176	9,8	—	—	—	—	—	—

Literaturverzeichnis.

1. CAMERER: Jahrb. Khk. Bd. 53, p. 381, 1901.
 2. FRÖLICH: Norsk Mag. f. Laege. Mars 1921, p. 182.
 3. BRAILSFORD-ROBERTSSON: Abts Pediatrics. Vol. 1, p. 445. 1924.
 4. MURLIN: Abts Pediatrics. Vol. 1, p. 520. 1924.
 5. RICHET: Nouvelle Zoomothérapie. Paris 1925.
 6. FRIEDENTHAL: Erg. d. inn. Med. u. Khk. Bd. 9, p. 520.
 7. PETTERSSON: Upsala Läkareförenings Förhandlingar 1882—83, Nr. 1 und 1887—88, p. 399.
-

Zur Frage der Genese der sog. Phosphattetanie.

Von

KJ. OTTO AF KLERCKER und MARTIN ODIN.

Chef der pädiatr. Klinik.

Früh. Assistent an d. Klinik.

Im Jahre 1921 hat einer von uns (KLERCKER) einige Untersuchungen des leider zu früh gestorbenen JEPSSON veröffentlicht, wodurch gezeigt wurde, dass Alkaliphosphate sowohl bei Menschen, Säuglingen und älteren Kindern, als auch bei Tieren, Kaninchen und Hündchen, tetanigen wirkten, wenn sie in hinreichender Menge per os verabreicht oder, wenn es Tiere galt, injiziert wurden. Zur Zeit, wo JEPSSON die einschlägigen Versuche machte, war über eine derartige Phosphatwirkung nichts Sicheres bekannt. Zwar hatte STARKENSTEIN behauptet, fibrilläre Muskelzuckungen und Konvulsionen nach Zufuhr von Phosphaten und anderen kalkfällenden Verbindungen bei Tieren gesehen zu haben. GREENWALD hatte indessen dies nicht bestätigen können. Er injizierte intravenös an Kaninchen und Hunden sowohl Trinatriumphosphatlösungen als Mischungen sekundärer und primärer Natriumphosphate. Exzessiv grosse Mengen dieser Lösungen wirkten zwar tödlich, aber niemals konnte er Tremor oder Krämpfe beobachten. Die toxische Wirkung will er ausschliesslich auf Rechnung der Zufuhr so vieler alkalischen Flüssigkeiten schreiben, eine besondere Wirkung der Phosphationen dagegen nicht anerkennen. Denselben Standpunkt hat er wesentlich auch später gegenüber einigen Untersuchungen BINGER's eingenom-

men, welche offenbar zu ungef. gleicher Zeit wie diejenigen JEPPSSON's ausgeführt wurden und darum im Bericht über diese nicht berücksichtigt worden sind. BINGER injizierte an Hunden intravenös verschiedene Natriumphosphatlösungen und konnte hierdurch gewisse Krampfsymptome, wie fibrilläre Zuckungen, Tremor, Tetanie und Konvulsionen hervorrufen, jedoch nur sofern die Lösungen neutral, alkalisch oder schwach sauer waren. Injektion von Phosphorsäure oder Mononatriumphosphat rief ebensowenig wie Injektion von Natriumhydroxid in äquivalenter Menge irgendwelche Symptome hervor. Nach den Phosphatinjektionen fand er immer eine Verminderung des Ca-Gehalts im Blutserum, und weist in diesem Zusammenhang auf die gleiche Verminderung bei Tetania parathyreopriva hin und auf die Ähnlichkeit der Symptome bei seinen Versuchstieren und bei dieser. Da aber Ca-Verminderung zustande kommen konnte, ohne dass Symptome der Tetanie hervortraten, wollte er diese nicht von jener allein abhängig machen. GREENWALD glaubt die von BINGER gefundene Ca-Verminderung allein durch die von der injizierten grossen Flüssigkeitsmenge bedingte Blutverdünnung erklären zu können, um so mehr als die erwarteten Ca-Werte, die sich berechnen liessen, unter der Annahme, dass die gesamte Injektionsflüssigkeit zur Verdünnung des Blutes Verwendung gefunden hatte, ziemlich gut mit den gefundenen übereinstimmten. Fortwährend hält er daran fest, dass die Phosphat-ionen nicht spezifisch toxisch sind, will aber nicht bestreiten, dass Injektion von Natriumphosphat in grosser Menge motorische Symptome bedingen kann, diese Wirkung sei aber hauptsächlich, wenn nicht ausschliesslich, auf das Volumen der Lösungen, auf Änderungen der Reaktion und des osmotischen Drucks im Plasma und auf sowohl absolut als im Verhältniss zu den anderen Kationen vermehrte Konzentration des Na-ions zurückzuführen. Dieselbe Wirkung kann man nach seinen eigens dafür angestellten Versuchen auch mit Lösungen anderer neutraler Na-Salze, Chloride und Sulfate, erzielen, wenn es nur gelingt die Konzentration der Na-ionen im Blut und in den betreffenden Gewebezellen genügend zu steigern. Entscheidend für die toxische Wirkung

ist selbstverständlich eben die Konzentration in den Gewebezellen. Diese ist nun seinerseits zwar von der Konzentration im Blute abhängig, aber ebenfalls von der Permeabilität der Zellen für das Salz, und diese soll im hohen Grade von der Art des Anions beeinflusst werden. Ausschliesslich in einer derartigen Fähigkeit der verschiedenen Anionen die Permeabilität der Zellen für das Na-ion mehr oder weniger zu fördern will er die Erklärung für die verschiedene Leichtigkeit sehen, womit verschiedene Na-Salze motorische Reizsymptome auslösen. Die verschiedene Schnelligkeit, womit verschiedene Salze und Ionen durch die Nieren ausgeschieden werden, hat auch hierin ihre Ursache. In bezug auf andere Gewebe mag die Permeabilität für die verschiedenen Salze und Ionen jedoch eine andere als die der Nierenzellen sein.

In den Versuchen JEFFSSON's wurden die Alkaliphosphate in Form derartig konzentrierter Lösungen zugeführt, dass die entsprechenden Flüssigkeitsmengen keine in Betracht kommende Verdünnung des Blutes haben bewirken können. In systematisch durchgeführten Versuchen mit äquivalenter Menge anderer Alkalisalze konnte er weiter zeigen, dass von den geprüften Kaliumsalzen nur Karbonat, Azetat, Zitrat und Sulfat eine gewisse, gegenüber dem Phosphat aber geringere, tetanigene Wirkung hatten, während Chlorid, Bromid, Nitrat und von den Natriumsalzen alle ausser dem Phosphat wirkungslos waren. Durch diese Untersuchungen konnte es somit als festgestellt betrachtet werden, dass die Alkaliphosphate besonders tetanigen wirksam sind, dass wir also wirklich von einer experimentellen Phosphattetanie sprechen können. Eine andere Sache ist es, wie wir uns die Entstehung dieser Tetanie vorzustellen haben. Offenbar muss dem HPO_4'' -ion hierbei eine besondere Bedeutung zugeschrieben werden, worin seine Wirkung besteht, oder inwieweit es sich um eine alleinige Wirkung des Anions handelt, darüber konnten aber die Untersuchungen JEFFSSON's keine Entscheidung bringen. Seine übrigens nur flüchtig ausgesprochene Vermutung, es handle sich in letzter Hand um eine Anreicherung des im Muskel-Nervengewebe normal vorkommenden Kaliumphosphats, und

also in bezug auf die anderen wirksamen Kaliumsalze und das Natriumphosphat um eine vorherige intermediäre Umwandlung in Kaliumphosphat, konnte er durch keine Tatsachen stützen. Die zuerst von STARKENSTEIN vermutete Bedeutung der kalkfällenden Fähigkeit des HPO_4 “-ions will JEFFSSON indessen keineswegs ganz in Abrede stellen, im Gegenteil konnte er in eigens dafür angestellten Mineralstoffwechselversuchen an drei gesunden Kindern nachweisen, dass die Zufuhr der Alkaliphosphate auf den Organismus kalkentziehend wirken können und hat dieses Resultat als einen indirekten Beweis für die Richtigkeit dieser Auffassung angeführt. Wenn er aber dennoch nicht allein hierin die ganze Einwirkung des bezüglichen Anions erblicken wollte, so geschah dies wegen folgender Einwendungen. 1) Natriumsalze anderer ebenfalls kalkfällender Anionen in äquivalenter Menge wirkten nicht tetanigen, nicht einmal steigernd auf die galvanische Erregbarkeit. 2) Die spasmophilen Symptome schwanden, auch wenn jegliche Kalkzufuhr ausblieb. 3) Er konnte Kaninchen grosse Mengen so stark kalkfällender Mittel wie Kalium- und Natriumoxalat subkutan, bezw. intravenös zuführen, ohne dass die galvanische Erregbarkeit erhöht wurde. Der Beweiskraft dieser Einwände lässt sich aber vielerlei entgegenhalten. ad 1) Wenn es sich tatsächlich um eine Fällungswirkung handelt, muss der wesentliche Punkt ja der sein, dass durch die Salzzufuhr die Konzentration der bezüglichen Anionen in den Körperflüssigkeiten so gross wird, dass das entsprechende Löslichkeitsprodukt auch wirklich überschritten wird, und selbstverständlich wird dies in keiner Weise dadurch sichergestellt, dass die Salze in äquivalenter Menge zugeführt werden. ad 2) Dem Organismus stehen bedeutende Vorräte an Kalk z. B. im Skelett zu Gebote, um ein Kalkdefizit seiner Flüssigkeiten zu decken, ohne Bezugnahme auf Zufuhr von aussen, und bei ungestörtem Regulierungsmechanismus macht der Organismus nötigenfalls wohl auch hiervon Gebrauch. ad 3) Man muss unbedingt FREUDENBERG und GYÖRGY recht darin geben, dass der negative Ausfall dieser Versuche mit einem derartig gewaltsamen Kalkentzug eigentlich gar nichts beweist, da hierdurch sehr gut

die Erregbarkeit vernichtet werden kann. F. u. G. weisen auf Versuche hin, wo kleine Oxalatdosen tatsächlich erregbarkeitssteigernd wirkten. Da JEPSSON leider keine Blutkalkbestimmungen machte, ist es auch nicht möglich zu sagen, inwieweit in seinen Versuchen mit fehlenden oder nur schwach hervortretenden Erregbarkeitssymptomen eine effektive Konzentration im Blute wirklich erreicht wurde, um den Blutkalk überhaupt oder im genügenden Grade zu erniedrigen, und diese Versuche sind darum auch nicht geeignet, die Bedeutung der kalkfällenden Fähigkeit des $\text{HPO}_4^{''}$ -ions in der Genese der Phosphattetanie zu erläutern.

Durch sehr langsame intravenöse Injektionen von sowohl Dinatriumphosphat als Phosphorsäure hat indessen TISDALL an Hunden eine ganz bedeutende, auf eine Verdünnung nicht zurückführbare Verminderung des Ca-Gehalts im Serum bewirken können. Inwieweit bei Verabreichung der Alkaliphosphate per os bei den Kindern derselbe Vorgang die Voraussetzung für die Erscheinung der Erregbarkeitssymptome bildete, war aber hiermit nicht ohne weiteres bewiesen. Wie schon JEPSSON hervorhob, zeigten die Kinder besonders gegenüber dem Natriumphosphat eine sehr verschiedene Empfindlichkeit. Dasselbe geht auch aus den von verschiedenen Seiten gemachten Nachprüfungen hervor. So gelang es CALVIN und BOROVSKY überhaupt nicht durch Zufuhr von Dikalium- oder Dinatriumphosphat eine latente Spasmophilie zu aktivieren (3 Fälle) oder an rachitischen und normalen Kleinkindern (3 Fälle) die galvanische Nervenirregbarkeit zu steigern. Die Phosphate wurden dreimal tgl. während mehrerer Tage ein paar Wochen verabreicht und zwar in einer Menge von 0,55—0,60 g pro kg und 24 Stunden (= 0,21—0,25 g P_2O_5 in Form von Kalium- und 0,26—0,30 g P_2O_5 in Form von Natriumphosphat). ELIAS und KORNFELD sahen dagegen regelmässige Steigerung der elektrischen Erregbarkeit bei gesunden Erwachsenen und bei erwachsenen Tetaniekranken sogar Tetanieanfälle nach Zufuhr von Natriumphosphaten. ROHMER bekam ebenfalls positives Resultat an spasmophilen Kindern nach Natriumphosphat in Dosen zunehmender Grösse 3 à 5 mal

tgl. während einiger Tage. Bei allen Spasmophilen (10 Fälle) konnte er auf diese Weise Konvulsionen und Spasmen hervorrufen, nur war aber hierfür eine verschieden grosse Dosis erforderlich. Dieselbe wechselte zwischen 0,3—1,5 g Diphosphat pro kg und 24 Stunden. Bei nicht spasmophilen Kindern bekam er bei einem Rachitiker mit Bronchopneumonie »une réaction légère« nach 1,5 und bei einem anderen »une hyperexcitabilité nerveuse« nach 2 g Na_2PHO_4 per kg und 24 St. Drei andere gesunde Säuglinge reagierten nicht nach dieser Dosis. Inwieweit die galvanische Erregbarkeit ebenfalls geprüft wurde, wird indessen nicht erwähnt. Spasmophile Kinder sind also bedeutend empfindlicher gegenüber Modifikationen in der Mineralsalzzusammensetzung des Blutes, schliesst ROHMER. Als Erklärung hierfür wiesen später ROHMER und WORINGER auf die verschiedene Einwirkung des Natriumphosphats auf den Kalkgehalt des Blutserums bei spasmophilen und nicht-spasmophilen Kindern hin. Bei 2 latent spasmophilen Kindern, die während mehrerer Tage wiederholt kleine Dosen von Natriumphosphat bekommen hatten, bis sich deutliche manifeste Symptome zeigten, war der Ca-Gehalt im Serum in beiden Fällen bis zu 6,0 mg% gesunken von den Anfangswerten 7,6 bzw. 9,9, während es aber den Autoren nicht gelingen wollte, an 4 nicht-spasmophilen Kindern durch Natriumdiphosphatzufuhr (0,7—1,3 g pro kg und 24 St. während mehrerer Tage) eine Änderung des Serum-Ca-Wertes zu bewirken oder irgendwelche Übererregbarkeitssymptome hervorzurufen. Hiernach würde man also von einer eigentlichen Phosphattetanie nicht reden können. Voraussetzung für die tetanigene Wirkung der Alkaliphosphate wäre vielmehr eine schon vorhandene Störung der Kalkregulation des Blutes.

Aus dieser Übersicht geht hervor, dass hinsichtlich der Genese der sog. Phosphattetanie noch manche Unklarheiten bestanden, für deren Beseitigung gewiss weitere Untersuchungen erwünscht waren. Durch den unleugbar sehr interessanten Versuch FREUDENBERG's und GYÖRGY's, eine gemeingültige Tetanietheorie aufzustellen, d. h. sämtliche Tetanieformen, sowohl klinische als experimentelle, auf einen einheitlichen Ent-

stehungsmodus zurückzuführen, schien die Frage noch komplizierter zu werden. Wir setzen diese Theorie als allgemein bekannt voraus und wollen hier nur daran erinnern, dass nach derselben die normale Erregbarkeit des Nervensystems von einem optimalen Gehalt gewisser Ca-Kolloidverbindungen der nervösen Elemente abhängig gemacht wird, und dass auf die Grösse jener Bindung die Konzentration der freien Ca-ionen in den Gewebsflüssigkeiten und in letzter Hand also im Blutserum einen entscheidenden Einfluss ausüben soll, während der Gesamtkalkgehalt der Flüssigkeiten in dieser Beziehung irrelevant sei. In der Norm machen die Ca-ionen nur ungef. $\frac{1}{5}$ des gesamten Serumkalziums aus (RONA-TAKAHASHI, BRINKMAN-VAN DAM), ihre Menge soll aber durch die Konzentration des Blutes an H-ionen einerseits und an HCO_3^- - und HPO_4^{--} -ionen andererseits kontrolliert werden. Durch Verminderung jener, Vergrößerung dieser würde die Ca-ionenkonzentration im Serum erniedrigt, Ca-ionen folglich aus den Kolloidverbindungen der Gewebe abgespaltet und nach dem Blute hinaus transportiert werden. Steigerung des Bikarbonats und des sekundären Phosphats im Blute muss hiernach, soweit sie nicht durch eine entsprechende Änderung der H-ionkonzentration kompensiert wird, als Endresultat Vermehrung des Gesamtkalkgehalts im Serum, Verminderung des Kalkgehalts in den Geweben und als Folge hiervon Erregbarkeitssteigerung der Nerven herbeiführen. Als Stütze dieser Ansicht hat GYÖRGY auch darauf hingewiesen, dass JEPSSON Tetanie durch Injektion eben *sekundärer* Alkaliphosphate bekam und dass diese eine gewisse Alkalosis im Blute bewirken, d. h. die Bikarbonatgehalt vermehren. Man könnte sich darum sehr gut die Frage vorlegen, inwieweit nicht diese alkalotische Wirkung von Bedeutung für das Resultat sei, inwieweit Tetanie resultieren würde, wenn primäres Phosphat zur Anwendung und somit keine Vermehrung, ja vielleicht umgekehrt Verminderung des Bikarbonats im Blute zustande käme. Dies um so mehr als sowohl BINGER als TISDALL nach intravenösen Injektionen von Phosphorsäure und BINGER auch von sauren Phosphatlösungen trotz einer Ca-verminderung im Serum von gleicher Grösse

wie nach Na_2HPO_4 keine Übererregbarkeitssymptome fanden, und Tetanie bekanntlich oft in Zusammenhang mit Alkalosis gestellt wurde. Andererseits sahen aber ELIAS und KORNFELD bei ihren erwachsenen Tetaniekranken Steigerung der elektrischen Erregbarkeit und Krämpfe nach Zufuhr von sowohl saurem Natriumphosphat als Phosphorsäure, und LEHMAN erwähnt nach intravenösen Injektionen von Mononatriumphosphat an Kaninchen »in a certain proportion of individuals» Tetanie bekommen zu haben.

Schon vor einigen Jahren haben wir eine Nachprüfung in der hier angedeuteten Richtung geplant. Durch Zufuhr primärer und sekundärer Alkaliphosphate per os an Kindern unter gleichzeitiger Verfolgung hierdurch bedingter Änderungen sowohl der elektrischen und mechanischen Nervenerregbarkeit, einschliesslich eventuell hinzutretender Krampfsymptome, als auch des Kalk-, Phosphat- und Bikarbonatgehalts im Blut, glaubten wir einen Beitrag zu besserem Verstehen des Vorgangs liefern zu können. Erst im Frühjahr 1924, nach genügender Einarbeitung in die diesbezüglichen Methoden, hatten wir jedoch Gelegenheit die geplanten Versuche auszuführen, deren Resultate wir wegen äusserer Umstände leider erst jetzt publizieren konnten. Inzwischen sind von SALVESEN, HASTINGS und MCINTOSH einige Untersuchungen an Hunden veröffentlicht, die von ähnlichen Gesichtspunkten aus gemacht worden sind, und deren Resultate, wie wir später sehen werden, auch in manchen Beziehungen mit den unsrigen übereinstimmen.

Versuchsanordnung und Methodik.

Als Versuchsindividuen kamen 4 Säuglinge zur Verwendung, wovon 3, Fall 1, 2 und 3, nicht spasmophil waren und im Folgenden kurz als normale bezeichnet werden, Fall 4 betraf dagegen einen Säugling mit einer erst kürzlich manifesten Spasmophilie, noch nicht völlig normalem Ca-Wert des Serums und auch nicht ganz stabilisierter Nervenerregbarkeit. An diesen Kindern haben wir zusammen 6 verschiedene Versuche angestellt, in denen Lösungen von teils Natrium bicarbonicum, teils sowohl sekundären als primären Alkaliphosphaten per os zugeführt wurden. Vom

Bikarbonat und zwar vom gewöhnlichen Apothekspräparat, wurde die Menge (3 g) direkt aufgewogen und in 100 cm³ Zuckerwasser aufgelöst und verabreicht. Von sekundären Alkaliphosphaten kam nur Dinatrium-, von primären sowohl Monokalium- als Mononatriumphosphate zur Verwendung. Von den bezüglichen Präparaten (Kahlbaums) stellten wir Lösungen beliebiger Stärke her, die nachher in der Weise bestimmt wurde, dass von jeder Lösung eine abgemessene Menge in einer gewogenen Platinschale zum Trocknen eingedampft, bei vorsichtiger Glühhitze zu Gewichtskonstanz erhitzt, und somit der Gehalt an Meta- bzw. Pyrophosphat gewichtsanalytisch festgestellt wurde, wonach also der Gehalt an Di- resp. Monophosphaten sich leicht berechnen liess. In je 100 cm³ der Lösungen war der Gehalt an fraglichem Salz wie folgt:

- 1) 10,35 g Na₂HPO₄ = 5,49 g P₂O₅.
- 2) 14,205 » KH₂PO₄ = 7,41 » »
- 3) 18,44 » NaH₂PO₄ = 10,93 » »

Es wurde jedesmal so viel von der jeweiligen Lösung abgemessen, dass die darin enthaltene Salzmenge ungef. 0,2 g P₂O₅ pro kg Körpergewicht entsprach. In JEPSSON's Versuchen stellte diese Menge im allgemeinen die kleinste wirksame Dosis dar. Diese Menge wurde sodann mit gezuckertem Haferschleim ad 100 cm³ verdünnt, früh nüchtern und eventuell nach zwei Stunden noch einmal per os verabreicht. Immer wurde unmittelbar vor und in Zwischenpausen von ungef. zwei Stunden nach der Einnahme sowohl auf Vorhandensein von Facialis- und Peroneusphänomen geprüft, als die galvanische Nervenregbarkeit am N. medianus bestimmt. Ausserdem wurde selbstverständlich immer genau auf das Aufkommen manifester, motorischer Reizsymptome geachtet. Zugleich suchten wir auch eventuelle Änderungen im Gehalt des Blutserums an Kalzium und anorganischem Phosphor und des Vollblutes an Bikarbonat festzustellen. Das hierzu nötige Blut wurde durch Punktion des Sinus longitudinalis gewonnen, und zwar teils unmittelbar vor der ersten und zwei Stunden nach der letzten Zufuhr der Salzlösungen.

Die Kalkbestimmungen erfolgten nach der von DE WAARD angegebenen Methode in je 2 cm³ Serum und zwar direkt ohne vorherige Veraschung des Serums. — Das unorganische Phosphor wurde in Form von sog. säurelöslichem P (GREENWALD) nach der von IVERSEN angegebenen Methode in gewisser, bezüglich einiger technischer Details von einem von uns (ODIN, noch nicht publiziert) vorgenommener Modifikation, bestimmt. Für jede einzelne Bestimmung kam 1 (ausnahmsweise 2) cm³ Serum zur Anwendung.

Die auf diese Weise erhaltenen Phosphorwerte kommen selbstverständlich denen des Phosphat-P:s nicht völlig gleich, da sie ja ausser diesem auch das sog. Rest-P in sich schliessen. Davon abgesehen, dass diese höchstens ungef. 1 mg% entsprechen dürfte und somit in Vergleich mit dem bei normalen Säuglingen vorhandenen Serumwert von durchschnittlich 5—6 mg% Phosphat-P (HOWLAND—KRAMER, GYÖRGY u. a.) nicht viel ins Gewicht fällt, so kommt hier noch hinzu, dass es in unseren Versuchen nur von Interesse war, die von der Alkaliphosphat-Eingabe bewirkte Erhöhung des Phosphat-P:s zu erfahren, und dies wird ebenso gut durch die Differenzen des säurelöslichen P:s dargelegt, da diese ja hier wohl ziemlich sicher ausschliesslich durch Änderungen des Phosphat-P:s bedingt werden.

Als Mass für den Gehalt des Vollblutes an Bikarbonat haben wir seine sog. Kohlensäurekapazität gewählt, d. h. wir bestimmten den Gesamtkohlensäuregehalt des Vollblutes nach Sättigung desselben mit CO₂ stets gleicher Spannung von 40 mm Hg. Zu diesem Zweck wurden unmittelbar bei jeder Sinuspunktion ein paar Kubikzentimeter Blut aus der Spritze direkt in eine besondere Reagenzröhre hinübergeführt, an deren Boden eine ganz kleine Menge (< 0,1 %) völlig neutrales Natriumoxalat hineingelegt worden war. Nach kräftigem Umschwenken wurde sobald als möglich, spätestens nach 24 Stunden (Aufbewahren im Eisschrank) ungef. 0,5 cm³ in einem kleinen Saturator (Modell ODIN) gebracht, hier mit einem Luft-Gemisch oben erwähnten Kohlensäuregehalts in einem Schüttelapparat bei Körpertemperatur bis zur Sättigung geschüttelt, sodann die Gesamtkohlensäure auf gewöhnliche Weise mittels VAN SLYKE's Makroapparat bestimmt. Betreffs näherer, technischer Details bei dieser Bestimmung wird auf eine demnächst zu publizierende Arbeit von ODIN hingewiesen.

Von CO₂ wurden immer, von säurelöslichem P meistens Doppelbestimmungen, von Ca dagegen nur Einzelbestimmungen gemacht.

Ergebnisse.

Die Resultate unserer Versuche finden sich in den Tabellen I—III übersichtlich zusammengestellt, wobei die Versuchsnummer jedoch die wirkliche Ordnungsfolge, in der sie angestellt wurden, nicht angibt.

Natrium bicarbonicum (Tab. I), das nur in einem Versuch am normalen Säugling, Fall 1, geprüft wurde, bewirkte in

Tab. I. Versuch mit Bikarbonat.

	Galvan. N. Erregbark.				Mek. N. Erregbark.		Blutserum		Vollblut	
	KSZ	KÖZ	ASZ	AÖZ	Facial. Phän.	Peron. Phän.	Ca mg%	P mg%	CO ₂ Vol%	
Versuch 1. Fall 1, K. W., 4 ^{1/2} Monate, Körpergew. 6350 g. Strophulus. 1 × 3 g Natrium bicarbonicum.										
9 ⁰⁰ a. m.	2,3	> 6	> 6	3,9	neg.	neg.	9,5	8,9	48	NaHCO ₃ per os
9 ³⁰ „	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
11 ³⁰ „	2,5	> 6	5,6	> 6	neg.	neg.	8,4	8,8	66	
2 ⁴⁵ p. m.	2,1	> 6	5,5	4,5	neg.	neg.	—	—	—	
5 ¹⁵ „	2,5	> 6	4,5	3,8	neg.	neg.	—	—	—	

diesem, wie erwartet, eine deutliche Alkalosis¹, der CO₂-Wert stieg von 48 zu 66 Vol%. Der Ca-Wert des Serums sank auf 8,4 mg%, d. h. eine Erniedrigung um 1,1 mg%, oder 11,5 % des Anfangswerts. Der P-Wert blieb unverändert. Irgend welche Einwirkungen auf die galvanische oder mechanische Nerven-erregbarkeit war nicht zu sehen. Es verdient indessen bemerkt zu werden, dass die AÖZ, die Bestimmung 2 Stunden nach der Bikarbonatengabe ausgenommen, jedesmal unter 5 m. a. liegt und auch früher als ASZ kommt. Ein gleiches Benehmen kann man aber auch sonst nicht ganz so selten bei Säuglingen beobachten, die im übrigen vollständig normal vorkommen und besonders auch normale Ca-Werte im Serum aufweisen. An und für sich kann dieses Verhalten also offenbar nicht als Zeichen latenter Spasmophilie gelten.

Sekundäres Phosphat (Tab. II) gaben wir teils den beiden normalen Säuglingen Fall 1 und 2, teils dem latent-spasmophilen Säugling Fall 4, und zwar immer in Form von Dinatriumphosphat (Na₂HPO₄). Bemerkenswerterweise fielen die Versuche an den beiden Normalfällen von demjenigen am Spasmophiliefall verschieden aus. In jenen änderte sich der Bikarbonatgehalt des Blutes nicht, und der Ca-Wert sank im

¹ Unter Alkalosis verstehen wir hier und im Folgenden immer einen vermehrten Gehalt des Blutes an Bikarbonat.

Vers. 2 1 mg%, also nicht mehr als im Vers. 1, und im Vers. 3 noch weniger (0,7 mg%); in beiden blieb derselbe bei gleichem Niveau stehen (8,3), und die relative Erniedrigung belief sich auf 10,7 bzw. 7,8 %. Die Nervenregbarkeit blieb so gut wie unbeeinflusst, wenigstens blieb KÖZ in beiden Versuchen fortwährend über 6 m. a., und irgend welche sichere Einwirkung auf die mechanische Erregbarkeit liess sich auch nicht nachweisen. In Vers. 2 ist indessen ein gewisser Einfluss auf die galvanische Nervenregbarkeit vielleicht nicht ganz in Abrede zu stellen. Da er aber ausschliesslich KSZ und AÖZ, dagegen nicht KÖZ, betrifft, muss er als zweifelhaft oder wenigstens als sehr minimal errachtet werden. Ganz anders verlief Vers. 4 am spasmophilen Säugling. Hier kam eine deutliche Alkalose zustande, die CO₂-Zahl verschob sich von 49 bis zu 60, und der Ca-Wert, der zwar schon im voraus unternormal (8,0) war, sank nicht weniger als 2,6 mg% unter den Anfangswert bis zu 5,4 hinunter, also eine relative Erniedrigung um 32,5 %. Der P-Wert stieg von der gewiss im voraus abnorm niedrigen Lage bei 5,1 (Bezügl. Normalwerte des säurelös. P:s vgl. KLERCKER 15) nur bis zu 6,4, also 1,3 mg %, d. h. eine Steigerung ungef. derselben Höhe wie im Vers. 3 und ungef. halb so hoch wie im Vers. 2. Im Gegensatz zu diesen kam aber hier eine kräftige Steigerung der Nervenregbarkeit und sogar manifeste Krampfsymptome zum Vorschein. Schon bei der Prüfung 2 Stunden nach der zweiten Phosphatzufuhr um 1⁴⁵ p. m. war eine unzweideutige Steigerung der galvanischen Nervenregbarkeit (G. N. E.) mit starker Senkung aller Zuckungswerte und einem Katodschluss-tetanus (KST) bei 3 m. a. vorhanden, so dass ein Feststellen der KÖZ nicht möglich war. Diese starke Übererregbarkeit dauerte den ganzen Nachmittag, war aber bei der letzten Prüfung um halb acht offenbar schon im Rückgang. Gegen drei Uhr p. m. wurden deutliche laryngospastische Laute beim Schreien hörbar und traten typische, starke Carpo-pedalspasmen hervor, die beinahe permanent den ganzen Nachmittag bestehen blieben. Am folgenden Morgen waren alle Spasmen wieder fort, und die starke Steigerung der Nervenregbarkeit

Tab. II. Versuche mit Diphosphaten.

	Galv. N. Erregbark.				Mek. Erregbark.		Blutserum		Vollblut	Anm.
	KSZ	KÖZ	ASZ	AÖZ	Facial Phän.	Peron. Phän.	Ca mg%	P mg%	CO ₂ Vol%	
Versuch 2. Fall 1, K. W. 5 Monate, Körpergew. 6680 g. Strophulus. 1×2,38 g Na ₂ HPO ₄ per os (= 0,19 g P ₂ O ₅ per kg. Körpergew.).										
9 ²⁰ a. m.	4,7	> 6	3,0	5,3	neg.	neg.	9,3	7,4	47	Na ₂ HPO ₄ per os
9 ³⁰ » »	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
11 ⁴⁰ » »	2,1	> 6	2,5	2,2	neg.	neg.	8,3	9,9	47	Dünner Stuhl
1 ³⁰ p. m.	1,8	> 6	3,8	2,3	neg.	neg.	—	—	—	
4 ⁰⁰ » »	1,3	> 6	3,3	1,8	neg.	neg.	—	—	—	
6 ⁰⁰ » »	1,7	> 6	5,1	2,1	neg.	neg.	—	—	—	
Versuch 3. Fall 2, A. J. 1 Monat, Körpergew. 3380 g. Gesundes Kind. 2×1,24 g Na ₂ HPO ₄ (= 2×0,19 g P ₂ O ₅ per kg).										
9 ⁰⁰ a. m.	3,0	> 6	> 6	> 6	neg.	neg.	9,0	7,4	46	Na ₂ HPO ₄ per os
9 ²⁰ » »	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
11 ²⁰ » »	3,2	> 6	> 6	> 6	(+)	(pos)	—	—	—	Na ₂ HPO ₄ per os
11 ³⁰ » »	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
1 ³⁰ p. m.	3,0	> 6	> 6	> 6	neg.	neg.	8,3	8,2	46	
3 ³⁰ » »	3,4	> 6	6,0	5,2	+	neg.	—	—	—	
5 ³⁰ » »	3,7	> 6	> 6	> 6	neg.	neg.	—	—	—	Erbrechen. Dünner Stuhl
Versuch 4. Fall 4, B. O. 1 Jahr, Körpergew. 8860 g. Latente Spasmo- philie. 2×3,31 g Na ₂ HPO ₄ (= 2×0,20 g P ₂ O ₅ per kg).										
9 ²⁵ a. m.	2,0	4,8	2,5	2,0	+	neg.	8,0	5,1	49	Na ₂ HPO ₄ per os
9 ³⁵ » »	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
11 ³⁰ » »	1,5	4,8	2,0	1,5	+	neg.	—	—	—	Na ₂ HPO ₄ per os (n. 10 Min. Er- brechen) KST 3,0
11 ⁵⁰ » »	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
1 ⁴⁵ p. m.	0,8	—	1,7	0,8	++	pos.	5,4	6,4	60	
3 ⁴⁰ » »	0,5	—	1,0	0,6	++	?	—	—	—	
5 ⁴⁰ » »	0,4	—	1,7	0,4	++(+)	neg.	—	—	—	Carpopedal- und Laryngo- spasmen
7 ³⁰ » »	0,8	—	1,9	1,0	++	pos.	—	—	—	
10 ⁰⁰ a. m.	1,4	> 5	2,7	4,4	neg.	neg.	—	—	—	
										Keine manife- ste Symptome

nicht länger nachweisbar. Hervorzuheben ist noch, dass vorher laryngospastische Symptome nicht während des letzten Monats in der Klinik, und Carpo-pedalspasmen, soviel bekannt, überhaupt nie früher beobachtet worden waren, wohl aber hatte das Kind einige allgemeine, eklampthische Anfälle unmittelbar vor der Aufnahme an der Klinik gehabt.

Primäres Phosphat (Tab. III) kam in zwei Versuchen zur Verwendung, in Vers. 5 wurde dem normalen Säugling Fall 3 Monokaliumphosphat, und in Vers. 6 dem spasmophilen Säugling Fall 4 Mononatriumphosphat verabreicht. In beiden Versuchen wurde der Bikarbonatgehalt des Blutes vermindert, im KH_2PO_4 -Versuch sank die CO_2 -Zahl von 46 bis zu 38 Vol% und in NaH_2PO_4 -Versuch von 46 bis zu 43 Vol%, in jenem kam also eine deutliche, azidotische Verschiebung zustande, in diesem war die Änderung indessen nicht sehr gross, fällt jedoch ausserhalb der Fehlergrenze der Methode, auf jeden Fall kann also von einer alkalotischen Verschiebung hier nicht die Rede sein. In Vers. 5 bewirkte die Kaliumphosphatzufuhr bei diesem normalen Säugling eine kräftige Steigerung des P-Werts von 7,2 bis zu 9,0 mg%, dagegen eine ganz unbedeutende Senkung des Ca-Werts mit nur 0,8 bis hinunter zu 9,1 mg%, eine relative Erniedrigung also von 8,1 %. Eine pathologische Steigerung der G.N.E. kam aber unleugbar zustande. Die Öffnungszuckungen lagen beide vor dem Versuch über 6 m. a., bei der Prüfung zwei Stunden nach der Phosphatzufuhr trat die KÖZ bei 4,1 und die AÖZ bei 2,5 m. a. ein, 6 Stunden nach der Einnahme waren sie wieder nicht unter 6 m. a. auslösbar. Steigerung der mechanischen Erregbarkeit konnte dagegen nicht festgestellt werden, ebensowenig kamen irgendwelche Krampfsymptome zum Vorschein. Im Vers. 6 wieder, am spasmophilen Säugling, stieg der P-Wert nach der Natriumphosphatzufuhr von 6,8 bis zu 8,1 mg%, während der Ca-Wert gleichzeitig von 8,9 bis auf 6,6 mg% sank, d. h. eine Herabsetzung von absolut 2,3 mg%, relativ um nicht weniger als 25,8 %. Auch diesmal folgte eine ebenso kräftige Erregbarkeitssteigerung wie im Vers. 4 nach Dinatriumphosphat. Gleichwie in diesem liess sich bei der Prüfung 2 Stunden nach der

Tab. III. Versuche mit Monophosphaten.

	Galvan. N. Erregbark.				Mek. N. Erregbark.		Blutserum		Vollblut	Anm.
	KSZ	KÖZ	ASZ	AÖZ	Facial. Phän.	Peron. Phän.	Ca mg%	P mg%	CO ₂ Vol%	
Versuch 5. Fall 3, S. G. N. 3 Monate, Körpergew. 5900 g. Vaccina sec. sanat. 1 × 2,57 g KH ₂ PO ₄ (= 0,20 g P ₂ O ₅ pr. kg).										
9 ⁴⁵ a. m.	2,9	> 6	> 6	> 6	neg.	neg.	9,9	7,2	46	KH ₂ PO ₄ per os
9 ⁵⁵ »	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
12 ¹⁰ p. m.	2,6	4,1	4,0	2,5	neg.	neg.	9,1	9,0	38	2 mal dünne Stühle
2 ⁰⁰ »	2,6	4,2	3,2	2,8	neg.	neg.	—	—	—	
3 ⁵⁵ »	3,3	> 6	5,1	> 6	neg.	neg.	—	—	—	
6 ⁴⁵ »	3,1	> 6	> 6	> 6	neg.	neg.	—	—	—	
Versuch 6. Fall 4, B. O. 1 Jahr, Körpergew. 8770 g. Latente Spasmodophilie. 2 × 2,94 g NaH ₂ PO ₄ (= 2 × 0,20 g P ₂ O ₅ pr. kg).										
8 ⁴⁵ a. m.	4,6	> 6	5,5	> 6	(+)	neg.	8,9	6,8	46	NaH ₂ PO ₄ per os
9 ⁰⁰ »	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
11 ¹⁵ »	2,4	> 6,0	5,0	3,6	+	?	—	—	—	NaH ₂ PO ₄ per os ¹
11 ³⁰ »	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
1 ⁴⁵ p. m.	1,6	3,4	2,0	1,7	++	pos.	6,6	8,1	43	Andeut. v. Tetanie
4 ¹⁰ »	1,4	2,7	3,0	1,0	+++	pos.	—	—	—	Carpopedal- und Laryngospasmen
7 ³⁰ »	2,4	5,8	4,8	2,1	+++	pos.	—	—	—	
10 ⁰⁰ a. m.	1,4	> 6	2,0	4,5	+	neg.	—	—	—	Keine manifeste Symptome

letzten Phosphatzufuhr eine deutliche Steigerung sowohl der mechanischen als der galvanischen Nervenirregbarkeit feststellen. Sämtliche Zuckungswerte waren erniedrigt, und besonders die Öffnungszuckungen, die morgens früh vor der Phosphatzufuhr über 6 m. a. lagen, hatten sich sehr gesenkt, die KÖZ zu 3,4, die AÖZ zu 1,7 m. a., und sie sanken später sogar noch ein wenig mehr. Während der 8 Tage seit dem vorigen Versuch wurden nie weder Spasmus glottidis, Tetanie-

¹ Wenigstens die Hälfte hat er unmittelbar erbrochen.

anfälle oder andere manifeste Symptome beobachtet. Schon 2 Stunden nach der zweiten Phosphateinnahme wurde aber jetzt eine gewisse Andeutung einer Tetaniestellung der Hände und Füße wahrgenommen, und später am Tage wurde diese immer deutlicher, und den ganzen Nachmittag war das Kind von beinahe permanenten Carpo-pedalspasmen derselben Stärke wie im Vers. 4 befallen, und zugleich liessen sich starke laryngospastische Laute auch jetzt hören. Auch diesmal waren am folgenden Morgen alle Übererregbarkeitssymptome wieder vorüber.

Aus unseren Versuchen scheint also hervorzugehen, dass es für die tetanigene Wirkung der Alkaliphosphate ganz unwesentlich ist, ob oder wie sich die CO_2 -Kapazität des Blutes, d. h. sein Bikarbonatgehalt hierbei ändert. In den beiden Versuchen am latent-spasmophilen Säugling, wo eine manifest ausgebildete Tetanie erfolgte, trat nach sowohl sekundärem als primärem Natriumphosphat gleich starke Steigerung der Nervenirregbarkeit auf, und erschienen gleich kräftige manifeste Krämpfe unabhängig davon, dass nur in jenem eine alkalotische, in diesem dagegen eine schwach azidotische Verschiebung zustande kam. Andererseits bewirkte ja die Einnahme des Natrium bicarbonicum an einem normalen Säugling eine Alkalosis von derselben Grösse wie im Na_2HPO_4 -Versuch am spasmophilen Säugling, ohne dass irgend welche spasmophilen Symptome zum Vorschein kamen.

Zu ähnlichen Resultaten sind auch SALVESEN, HASTINGS und McINTOSH in ihren schon erwähnten Versuchen an Hunden gekommen. Nach Sondenfütterung mit Natriumphosphatlösungen in einer Menge entsprechend 0,40—0,70 g P per Körperkilo, über eine Periode von 1 à 2 Tage verteilt, erzielten sie in 5 Versuchen an 3 verschiedenen Hunden gewaltige Symptome der Tetanie, gleichviel ob neutrale (pH 7,4), alkalische (Na_2HPO_4) oder saure Phosphate (NaH_2PO_4) verabreicht wurden. Sie bestimmten auch sowohl die Gesamtkohlensäure als pH (meistens elektrometrisch, mitunter kolorimetrisch nach CULLEN) in dem unter Öl gesammelten Serum. Meistens blieb pH konstant oder wies nur ganz irrelevante

Änderungen auf und zwar in sowohl alkalischer als saurer Richtung. Die zweite Bestimmung machten sie indessen, soviel ersichtlich, erst nach Ausbildung der Tetaniekrämpfe. Ein eventueller Einfluss dieser auf die Reaktion kann folglich nicht ausgeschlossen werden. Die eben im Versuch mit dem alkalischen Phosphat erfolgte Verminderung des pH von 7,38 zu 7,27 kann z. B. schwerlich direkt von der Phosphateinnahme verursacht sein. Es soll aber bemerkt werden, dass in einer anderen Versuchsreihe der Autoren, wo die Phosphate in kleineren Dosen über mehrere Tagen verabreicht wurden, und keine Tetanie zustande kam, allein das Diphosphat eine deutliche Änderung und zwar Steigerung des CO_2 -Gehalts bewirkte; pH wurde nur unbedeutend vermehrt. In unseren Versuchen wurde die zweite Blutprobe immer schon vor dem Hervortreten manifester Symptome genommen, als nur noch ihre Voraussetzung, die Nervenübererregbarkeit vorhanden war, und sie zeigen also, dass diese von einer Vermehrung des Bikarbonats im Blute unabhängig ist.

Da es uns nicht gelang, in den Versuchen mit Dinatriumphosphat an zwei normalen Säuglingen auch nur Steigerung der Nervenirregbarkeit hervorzurufen, trotzdem in dem einem Versuch das Kind ebensoviel davon bekam wie das spasmophile, so steht dieses Resultat in guter Übereinstimmung mit der Beobachtung ROHMER's, dass das spasmophile Kind viel empfindlicher gegenüber Verschiebungen in der Mineralsalzgehalt der Körperflüssigkeiten als der normale ist. Wenn aber ROHMER und WORINGER meinen, dass die Phosphate eben nur bei jenen Verminderung des Blutkalkes bewirken sollen, stimmt dies mit unseren Erfahrungen nicht ganz überein. Nach diesen ist der Unterschied nämlich nur ein gradueller. In den erwähnten beiden Na_2HPO_3 -Versuchen an den normalen Kindern kam ja gewiss eine ausserhalb der Fehlergrenze der Methode fallende Verminderung des Ca-Werts von 1 bzw. 0,7 mg% zustande, oder eine Verminderung um 10,8 bzw. 7,8 % des Anfangswerts, und in beiden Versuchen resultierte eine Senkung bis hinunter zu dem unstrittbar pathologischen Wert von 8,3 mg%. Quantitativ liegt aber zweifelsohne ein bedeu-

tender Unterschied gegenüber den Versuchen am spasmophilen Säugling vor, wo die Senkung viel stärker war, sowohl absolut: 2,6 bzw. 2,3 als relativ zum Anfangswert: 32,5 bzw. 25,5 %, wodurch auch die sehr niedrigen Werte von 5,4 bzw. 6,6 mg% erreicht wurden.

Nach den Untersuchungen bei der spontanen, infantilen Spasmophilie von KRAMER, TISDALL und HOWLAND, womit eigene Untersuchungen KLERCKER's auch übereinstimmen, kann nun 7,5 mg% gewissermassen als ein Schwellenwert betrachtet werden, unter welchen der Ca-Gehalt des Serums beim Hervortreten der Erregbarkeitssymptome immer gesunken zu sein pflegt. Nach SALVESEN verhält es sich bei der parathyreopriven Tetanie ungef. ebenso. In seinen vielen einschlägigen Versuchen kam wenigstens nur dann Tetanie zum Vorschein, wenn das Kalzium des Blutes auf 7 oder darunter gesunken war. Offenbar lässt sich die tetanigene Wirkung der *Natrium*-phosphate auf dieselbe Weise restlos erklären, d. h. nur wenn es gelingt, den Ca-Gehalt unter den nämlichen tetanigenen Schwellenwert zu senken, kommen Erregbarkeitssymptome zum Vorschein. Nur wird diese Schwelle bei schon vorher Spasmophilen bedeutend leichter erreicht, zum Teil wegen des schon im voraus mehr oder weniger herabgesetzten Ca-Werts, hauptsächlich aber wegen einer diesen Kindern eigenen Empfindlichkeit des Blutkalkes gegenüber Phosphatvermehrung im Blut, und diese dürfte wohl von der wahrscheinlichen Grundstörung bei der Spasmophilie abhängen: »un déreglage de l'appareil régulateur du niveau calcémique» nach ROHMER und WÖRINGER.

Unser Versuch 5 mit KH_2PO_4 an einem normalen Säugling macht von der erwähnten Regel insofern eine Ausnahme, als hier ja eine Steigerung wenigstens der G.N.E. während mehrerer Stunden nach der sogar nur einmaligen Phosphateinnahme eintrat, trotzdem der Ca-Wert im Serum nur sehr wenig sank, von 9,9 auf 9,1 — also fortwährend hoch über der tetanigenen Schwelle und am unterem Rand der normalen Variationsbreite blieb. Aller Wahrscheinlichkeit nach muss die in diesem Versuche eingetretene Erregbarkeitssteigerung darum

als eine spezifische Wirkung des K-ions aufgefasst werden. Den Kaliumsalzen sind ja von früher gewisse Giftwirkungen auf das motorische System, zwar hauptsächlich lähmender Art, beigelegt worden, und eben in bezug auf die spasmophilen Kinder ist ihnen, so vor allem von WERNSTEDT, eine besondere, erregbarkeitssteigernde Wirkung zugeschrieben worden. Auch JEPSSON konnte die Beobachtung machen, dass das Kaliumphosphat eine kräftigere Wirkung ausübte als das Natriumphosphat. So gelang es ihm bei allen Versuchsobjekten seiner Untersuchung, mit jenem wenigstens eine deutliche Steigerung der elektrischen Erregbarkeit hervorzurufen, während er mit Natriumphosphat am menschlichen Material ebensooft negatives wie positives Resultat erhielt. Auch kam die Wirkung im Allgemeinen erst nach wiederholtem Verabreichen des Natriumphosphats zum Vorschein, nach Zufuhr des Kaliumphosphats dagegen schon einige Stunden nachher. Da er indessen bei seiner systematisch durchgeführten Prüfung mit anderen Kaliumsalzen in äquivalenter Menge nur nach gewissen von ihnen tetanigene Wirkung feststellen konnte, zog er daraus den Schluss, dass es sich um keine spezifische K-Wirkung handeln konnte, und war darum am meisten geneigt, die Ursache in einer schnelleren Resorption des leichter löslichen Kaliumphosphats sehen zu wollen. Offenbar lässt sich diese Auffassung nicht aufrechterhalten. Nach dem Resultat in unserem Vers. 5 zu urteilen, ist es wohl nicht möglich daran zu zweifeln, dass in bezug auf die Kaliumphosphate zu der kalkvermindernden Wirkung des Anions eine direkt stimulierende Wirkung des Kations hinzukommt. Dass diese K-Wirkung in JEPSSON's Versuchen nicht nach allen Kaliumsalzen zum Vorschein kam, kann gewiss sonderbar scheinen. Vielleicht konnte man sich versucht fühlen in Anschluss an FREUDENBERG und GYÖRGY die Erklärung in verschiedenem Einfluss auf die Ionisierung des Kalziums im Blut resp. in den Gewebeflüssigkeiten zu suchen. Nach ihnen soll ja eine Steigerung der $\text{HPO}_4^{''}$ -ionen-Konzentration im Blute ($\text{CHPO}_4^{''}$) eine Verminderung der Ca-ionen-Konzentration (CCa^{+}) bewirken, ohne dass sich hierbei der Gesamtkalkgehalt zu vermindern braucht. Unter der Vor-

aussetzung, dass die Phosphatzufuhr im Vers. 5, wie voraussichtlich, keine Verschiebung in der H-ionen-Konzentration des Blutes (C_H) verursacht hat, muss selbstverständlich die eingetretene Phosphat-P-Steigerung zum grössten Teil durch Vermehrung eben der $C_{H_2PO_4}$ bedingt sein, da bei unveränderter C_H die Quotient $C_{H_2PO_4}/C_{HPO_4}$ sich nicht ändern kann und bei im Blut vorkommender C_H die C_{HPO_4} um so viel grösser als die $C_{H_2PO_4}$ ist (Vgl. HENDERSEN). In Übereinstimmung mit der bekannten LOEB'schen Auffassung haben wir uns wohl vorzustellen, dass die Wirkung der Kaliumphosphate durch die kombinierte Änderung sowohl der K-ionenkonzentration (C_K) als der Ca-ionen-Konzentration (C_{Ca}) zustande kommt, näher ausgedrückt durch eine Vergrösserung der Quotienten C_K/C_{Ca} [oder wenn wir auch die Konzentration der Na- und Mg-ionen, die jedoch hier wahrscheinlich nicht berührt werden, ebenfalls berücksichtigen wollen, vielleicht noch genauer: C_{K+Na}/C_{Ca+Mg}]. Solche Kaliumsalze, die ausser die Vergrösserung des Zählers auch eine Verminderung des Nenners bewirken, müssten also a priori eher Erregbarkeitssteigerung zur Folge haben. Inwieweit oder in welchem Grade dies Verhalten für die erwähnte, ungleiche Wirkung verschiedener Kaliumsalze tatsächlich eine Rolle spielt, lässt sich aber in Ermangelung einer klinisch brauchbaren Methode zur Bestimmung der C_{Ca} des Blutes nicht sagen. Die von BRINKMAN und VAN DAM angegebene scheint zu diesem Zweck zu kompliziert. Vorauszusetzen ist ausserdem, dass der theoretische Ausgangspunkt FREUDENBERG's und GYÖRGY's in bezug auf die Ca-Entionisierung auch richtig ist, eine Frage, worauf wir indessen keine Veranlassung haben hier näher einzugehen. Wir wollen aber noch auf eine andere Möglichkeit hinweisen. Eine wichtige Bedingung für die Kaliumwirkung ist selbstverständlich die, dass die C_K im Blute auch eine genügende, für verschiedene Salze gleiche Grösse erreicht. Dies wird indessen keineswegs dadurch sichergestellt, dass dieselben in Kalium-äquivalenter Menge verabreicht werden. Die im Blute erreichbare Konzentration hängt nämlich im höchsten Grade davon ab, wie schnell das betreffende Salz teils resorbiert, teils wieder aus

dem Blute entfernt wird, und hierin zeigen verschiedene Salze ein verschiedenes Verhalten, möglicherweise wie GREENWALD meint, infolge der ungleichen Weise, in der die Anionen die Permeabilität der Zellen für das Kation beeinflussen, und wodurch also die effektive Konzentration im Blute entweder begünstigt oder erschwert werden kann. Wahrscheinlich ist dieser Umstand von nicht geringer Bedeutung für das Resultat bei Verabreichung eines gewissen Kaliumsalzes. Mangels experimenteller Data lässt sie sich aber vorläufig nicht exakt feststellen.

Auf die Frage, in welcher Weise die Phosphate die Verminderung des Kalkgehalts hervorbringen, soll hier nicht des Näheren eingegangen werden, da wir zu ihrer Beleuchtung keine neuen Tatsachen bringen können. SALVESEN, HASTINGS und McINTOSH machten aber darauf aufmerksam, dass in ihren Versuchen die Höhe der Phosphatsteigerung im Blut in keiner Beziehung zu der Ca-Verminderung stand. In ihrer ersten Versuchsserie, wo Ca kaum geändert wurde, stieg z. B. der P-Wert zu derselben Höhe wie in der zweiten mit bedeutender Ca-Verminderung. Sie meinen hierin einen Beweis gegen die Auffassung STARKENSTEIN's und BINGER's sehen zu können, wonach die Ca-Verminderung schlechterdings als Resultat einer Fällung durch die Phosphate erklärt wird, und halten es für wahrscheinlicher, dass es sich um eine durch die Phosphate bedingte, vermehrte Kalkausscheidung handelt. Ohne zu dieser Frage vorläufig eine bestimmte Stellung einnehmen zu können, wollen wir nur darauf hinweisen, dass auch in unseren Versuchen dieselbe Unstimmigkeit zwischen Höhe der P-Steigerung und Tiefe der Ca-Senkung deutlich zu sehen ist (Tab. IV).

Schliesslich sei nur betont, dass die bei der Phosphattetanie gemachten Erfahrungen selbstverständlich nicht ohne weiteres auf die spontane, infantile Spasmophilie zu übertragen sind. Wenn es also in unseren Versuchen gezeigt werden konnte, dass es für die tetanigene Wirkung der Phosphate unwesentlich ist, inwieweit der Bikarbonatgehalt des Blutes hierbei vermehrt wird oder nicht, so darf dies also als Argu-

Tab. IV. Vergleich zwischen P-Steigerung und Ca-Senkung
mg pro 100 cm³ Serum.

Versuch		P-Steigerung	Ca-Senkung	Nervenerregbarkeit
Nr.	Phosphat			
2	Na ₂ HPO ₄	+ 2,5 = 9,9	— 1,0 = 8,3	Unverändert
3	„	+ 0,8 = 8,2	— 0,7 = 8,3	„
4	„	+ 1,3 = 6,4	— 2,6 = 5,4	Tetanie
5	KH ₂ PO ₄	+ 1,8 = 9,0	— 0,8 = 9,1	Steigerung der elektr. Erregbk.
6	NaH ₂ PO ₄	+ 1,3 = 8,1	— 2,3 = 6,6	Tetanie

ment in der Streitfrage, inwieweit jener ein alkalotischer Zustand eigentümlich ist, nicht ausgenützt werden. Beiläufig sei indessen erwähnt, dass einer der Verfasser (ODIN) an vier manifest spasmophilen Säuglingen unmittelbar bei ihrer Aufnahme in die Klinik die CO₂-Kapazität des durch Sinuspunktion erhaltenen Blutes bestimmt hat. Folgende CO₂-Zahlen wurden gefunden: 1) 37; 2) 42; 3) 47; 4) 36 Vol%. An den beiden ersten Fällen wurde die Bestimmung ausserdem nach 27—28 stündigen Hunger (Tee-Diät) wiederholt, und man erhielt dann folgende Zahlen: 1) 43; 2) 44. An acht normalen Säuglingen, wo dieselbe Bestimmung früh nüchtern ebenfalls gemacht wurde, wechselten die entsprechenden Zahlen zwischen 45—48 Vol%, Medium: 47. Für die Annahme einer Alkalose bei der spontanen Spasmophilie liefert somit diese Untersuchung keine Stütze. Der Bikarbonatgehalt war wenigstens hier nie gegen die Norm vermehrt, mitunter sogar deutlich vermindert. Wegen eventuellen Einflusses des vorhergehenden Kramp fzustandes ist das Resultat für die Frage jedoch kaum als entscheidend zu betrachten. Von grösstem Wert wäre es selbstverständlich, eine Untersuchung kurz vor dem Hervortreten manifester Symptome vornehmen zu können.

Zusammenfassung.

Für die tetanigene Wirkung der Alkaliphosphate ist es ganz unwesentlich, inwieweit der Bikarbonatgehalt des Blutes hierbei vermehrt wird oder nicht.

Das hauptsächlich Entscheidende ist, dass der Ca-Gehalt des Bluts unter einen gewissen Schwellenwert herabgedrückt wird.

Offenbar wird diese Schwelle bei schon vorher spasmophilen Kindern bedeutend leichter erreicht als bei normalen, wohl wegen einer der Spasmophilie zugrundeliegenden Störung des Blutkalkregulierungsmechanismus.

Zu dieser kalkvermindernden Wirkung des Phosphations tritt bei den Kaliumphosphaten eine direkt stimulierende Wirkung des K-ions, so dass von den Kaliumphosphaten wenigstens eine elektrische Übererregbarkeit ohne nennenswerte Verminderung des Ca-Werts im Serum bewirkt werden kann.

Zwischen Höhe der P-Steigerung und Tiefe der Ca-Senkung im Serum besteht kein bestimmtes Verhältnis. Der Mechanismus der Ca-erniedrigenden Wirkung der Phosphate ist noch nicht als klargestellt anzusehen.

In 4 Fällen manifester Spasmophilie, die gleich bei der Aufnahme in die Klinik darauf untersucht wurden, war der Bikarbonatgehalt des Blutes nicht gegen die Norm vermehrt, in zwei von ihnen eher ein wenig vermindert.

Literatur.

1. BINGER, C.: Journ. Pharmac. a Experim. Therapeutics, 10: 105, 1917—1918.
2. BRINKMAN, R. a. VAN DAM, E. MISS: Kon. Akademie v. Wetensch. te Amsterdam. Proc. of the Section of Science, 22, 2nd Part: 762, 1920.
3. CALVIN, J. K. a. BOROWSKY, M. P.: Am. J. Dis. Child, 23: 239, 1922.
4. ELIAS, H. u. KORNFELD, F.: Wiener Arch. d. inn. Med., 4: 191, 1922.
5. —: Klin. Wochenschr., 2: 1206, 1923.

6. FREUDENBERG u. GYÖRGY: *Jahrb. f. Kinderhk.*, 96: 5, 1921.
7. GREENWALD, I.: *Journ. Pharmac. a. Exper. Therapeutics.*, 7: 57, 1915.
8. —: *Journ. Pharm. a. Experim. Therapeutics.*, 11: 281, 1918.
9. —: *Proc. Soc. f. Experim. Biol. a. Med.*, 18: 288, 1921.
10. GYÖRGY, P.: *Jahrb. f. Kinderhk.*, 99: 1, 1922.
11. —: *Jahrb. f. Kinderhk.*, 99: 104, 1922.
12. HENDERSON, L.: *Ergeb. d. Physiologie*, 8: 254, 1909.
13. IVERSEN, P.: *Biochem. Zeitschr.*, 104: 22, 1920.
14. JEPSSON, K.: *Zeitschr. f. Kinderhk.*, 28: 71, 1919.
15. KLERCKER, KJ. O. AF: *Forh. v. tredie nord. kongres f. paediatrici, Kristiania 1924*, S. 66.
16. KRAMER, B., TISDALL, F. F. a. HOWLAND, J.: *Am. J. Dis. Child.*, 22: 431, 1921.
17. LEHMAN, E. P.: *Journ. Biol. Chem.*, 48: 293, 1921.
18. ODIN, M.: *Metod att bestämma H-jon-koncentrationen i blodet*. K. PETRÉN: *Diabetes-studier*, Copenhagen 1923, S. 772.
19. ROHMER, P.: *C. R. de la Soc. biol.*, 86: 859, 1922.
20. ROHMER et WORINGER: *C. R. Soc. biol.*, 89: 575, 1923.
21. RONA u. TAKAHASHI, *Biochem. Zeitschr.*, 31: 336, 1911.
22. SALVESEN, H.: *Acta med. Scandinav.*, 1923, Suppl. VI.
23. SALVESEN, HASTINGS a. MCINTOSH: *Journ. Biol. Chem.*, 60: 311, 1924.
24. STARKENSTEIN, E.: *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 77: 45, 1914.
25. TISDALL, F. F.: *Journ. Biol. Chem.*, 54: 35, 1922.
26. DE WAARD, D. J.: *Biochem. Zeitschr.*, 79: 186 u. 177, 1919.
27. WERNSTEDT, W.: *Acta paediatrica*, 1: 134, 1921.

Etudes sur la réaction Mantoux comparée avec les réactions Moro et v. Pirquet.

Par

H. R. KROGSGAARD.

ROBERT KOCH, a déjà, dans sa première publication sur la tuberculine¹, appelé l'attention sur son emploi comme diagnostique — employée en injections sous-cutanées. — Cependant, ce n'était qu'en passant qu'il touchait à cette considération, en se hâtant d'ajouter que l'importance principale de la tuberculine se trouvait naturellement dans les propriétés thérapeutiques.

Comme on le sait maintenant, le temps a complètement renversé cette conception. —

En Danemark, il s'est passé un temps étonnamment long avant que quelqu'un se soit attaqué au diagnostique tuberculine sous-cutané. D'après ce que j'ai pu voir, MAX BRAMMER² est le premier qui (en 1902) a commencé une série de recherches sur cette question. Les résultats furent plutôt admonitifs («Des injections tuberculines sous-cutanées peuvent être employées dans les cas — pas très nombreux — où les méthodes ordinaires manquent»). PERMIN³ vient à peu près au même résultat: («On doit employer des injections tuberculine diagnostiques où il y a une stéthoscopie douteuse indiquant phtisie»).

¹ Deutsche med. Wochenschr. 1890 Nr. 46 A. Extra-Ausgabe.

² Hospitalstid. 1906, 41 et 42.

³ Hospitalstidende. 1905, 50.

Déjà SOPHUS BANG¹, en 1904, a prévenu contre la réaction et son opinion était qu'il ne fallait s'en servir que dans les cas de tuberculose active — pour éviter la recrudescence d'un procès étant déjà en voie de guérison. — Mais ainsi le champ et l'importance de la réaction vont diminuer dans de grandes proportions.

Cependant toutes ces expériences concernent des phthisiques adultes.

Quant aux enfants WÜRTZEN dit², qu'ils montrent une disposition augmentante de réaction prolongée, et les risques de suites dangereuses ou même délétères sont plus grands chez eux que chez les grandes personnes.

Des réactions tuberculine sous-cutanées ne semblent non plus avoir employé plus tard dans la pédiatrie danoise. —

L'année 1907 n'apporta pas moins de trois nouvelles réactions tuberculine: La réaction *cutanée* de v. PIRQUET³, la réaction *percutanée* de MORO⁴ et la réaction *conjonctivale* de WOLFF-EISNER⁵ et de CALMETTE⁶ travaillant indépendamment l'un de l'autre.

De plus, il y a eu en 1908 la réaction *intracutanée*: M. CH. MANTOUX⁶ a, le 10 août à l'Académie des Sciences de Paris, donné des renseignements sur *l'intradermoréaction*, employée par lui de concert avec ROUX.

Il est vrai que MENDEL⁷ avait mentionné en mars 1908 que, lui-même qui travaillait avec des injections intraveineuses d'atoxyl et tuberculine comme traitement de tuberculose avait remarqué que, lorsque la tuberculine se répandait hors de la veine dans le tissu sous-cutané et la cutis — visible par la formation de papulles — il se produisait dans la peau une irritation qui s'enflammait chaque fois qu'on injectait dans

¹ Nordisk Tidsskr. f. Terapi, Aug. 1904.

² Tidsskr. f. Terapi 1907, Nr. 5 et 6.

³ Berliner klinische Wochenschrift 1907, Nr. 22.

⁴ Wiener klinische Wochenschrift 1907.

⁵ Académie des Sciences 17 juin 1907.

⁶ Do. do. 10 août 1908.

⁷ Mediz. Klinik 1908, Nr. 12.

l'organisme de la tuberculine sous-cutanée ou intraveineuse. — Aux expériences, ce phénomène apparut seulement chez des tuberculeux, ce qui l'amena à l'idée d'employer la tuberculine intracutanée comme réaction diagnostique. Il commençait vite à l'employer en très petites doses, parce qu'il eut au commencement des réactions violentes avec nécrose et formation d'ulcérations. Comme contrôle, il employa des injections de dissolutions de gros sel physiologique stérilisé. Mais *Mendel manque complètement d'observations cliniques* sur la réaction tandis que Mantoux pouvait tout de suite montrer une série d'observations de 62 enfants et un mois plus tard, des expériences étendues exécutées sur des animaux en collaboration avec MOUSSU.¹

Il faut donc, pour être juste, reconnaître la priorité à MANTOUX.

La réaction intracutanée s'exécutait à l'origine par injection d'une goutte de dissolution de tuberculine à 1 : 5000 (c.-à.-d. environ $\frac{1}{100}$ de milligramme de tuberculine) dans la peau sur la surface antérieure de la cuisse. Ce procédé a été modifié par ENGEL de telle façon qu'on injectait de cette même solution jusqu'à ce que la papulle formée ait atteint la grosseur d'une lentille. Celui-ci sait donc aussi peu que MANTOUX la quantité exacte de tuberculine employée pour cette injection. — Le plus exact est d'avoir des dissolutions de tuberculine dans des dissolutions à 0,85 % de gros sel stérilisé, additionné de $\frac{1}{4}$ % de phénol pour la solidité et préparées de telle manière que $\frac{1}{10}$ cm³ de celles-ci contiennent $\frac{1}{100}$, $\frac{1}{10}$ et un milligramme de tuberculine. — C.-à.-d. $\frac{1}{10}$ 0/00, 1 0/00 et 1 0/0 de dissolutions.

Les dissolutions peuvent — dans des flacons de verre brun, avec bouchon de caoutchouc, dans un endroit froid — se conserver pendant un mois avant qu'il s'y forme des bactéries.

Comme contrôle, on injecte $\frac{1}{10}$ cm³ de gros sel physiologique, éventuellement additionné de bouillon de glycérine et phénol, pour se rapprocher autant que possible de la composition des solutions tuberculine.²

¹ Académie des Sciences 14 septembre 1908.

² HAPP et CASPARIS, American Journal of Diseases of Children 1922.

Les injections exigent une seringue exactement divisée en 1 cm³, munie d'une aiguille fine, pas très longue, court-aiguisée et très adhérente. —

L'injection sera faite sur le devant de humérus, l'avant-bras, ou le fémur, après lotion à l'éther. — On soulève la peau dans un pli, ou on la tend un peu avec l'une des mains, pendant que de l'autre on dirige l'aiguille légèrement et prudemment dans la peau parallèlement à la surface de la peau, avec «l'œil» tourné vers le haut. On doit pouvoir apercevoir l'aiguille à travers l'épiderme, sinon elle est trop enfoncée. — En injectant, il se forme une petite papulle blanche. En retirant l'aiguille, il apparaît assez souvent un peu de sang qui provient de la piqure.

Quelques auteurs (par exemple KLOPSTOCK) demandent une aiguille et une seringue nouvelle pour chaque injection, ce qui complique encore plus la technique déjà assez détaillée.

Mais cette exigence n'est pas nécessaire si on commence seulement par l'injection de contrôle, puis, si on injecte la dissolution tuberculine la plus légère, et, à la fin, la plus forte.

On considère la technique comme assez minutieuse et elle exige pas mal d'exercice (ce qui est aussi le résultat de l'expérience de MARFAN et MONTI).

La technique est la plus facile aux endroits où la peau est la plus épaisse par exemple au fémur qui est d'ailleurs un endroit non pratique à cause de la difficulté d'inspection.

La *marche de la réaction* est la suivante *dans les cas positifs*: la petite papulle blanche disparaîtra entre quelques minutes et $\frac{1}{4}$ d'heure, la dissolution tuberculine passant dans les vaisseaux lymphatiques; seul le point de la piqure est à ce moment visible. — Quelques heures plus tard commence la réaction spécifique par la formation d'une infiltration qui croît tellement qu'un peut la voir après 24 heures comme une tache hyperémique avec un centre blanchâtre, et la sentir comme une grosseur de dimension d'un pois sous la peau. La réaction atteindra ordinairement son maximum après 48 heures et diminuera pendant les 3—4 périodes suivantes de vingt-quatre heures, mais restera souvent visible pen-

dant plusieurs semaines, comme une tache légèrement pigmentée d'où la peau s'écaille finement. — Tout le cours de la réaction est observé au microscope par O. LADE.¹

La réaction peut devenir assez violente avec des infiltrations douloureuses de la dimension d'une pièce de 2 francs et des stries lymphangiques, quelquefois avec formation de vésicules, mais on n'a jamais vu ni nécrose, ni ulcération.

Dans les cas de diathèse lymphatique-exsudative et dans les cas de «scrofulose», on a vu se produire une forte réaction, aussi dans les cas de tuberculose osseuse. (MONTI, MARIA INER).

Chez les *individus cachectiques*, on obtient parfois une réaction torpide avec résultat positif pendant les 4—6 premières périodes de 24 heures; en ce cas les papulles sont souvent pâles et se reconnaissent le mieux par la palpation à laquelle elles prennent souvent de la couleur et deviennent visibles.

La *réaction négative* ne laisse qu'un peu de rougeur autour de la place de l'injection et le canal de l'injection.

La *réaction traumatique* qui se manifeste plutôt par rougeur, moins par infiltration — est la plus prononcée dans les premières 24 heures et diminue progressivement dans les deux périodes suivantes de 24 heures (pendant que la réaction spécifique augmente progressivement de la 1^{ère} à la 3^{me} période de 24 heures). C. MOEWES² attire l'attention sur ce, que la réaction traumatique et la réaction spécifique peuvent être confondues, quand la première traîne en longueur et la dernière apparaît tardivement.

KLOPSTOCK et MANTOUX mentionnent qu'il se trouve des malades ayant la peau vulnérable qui réagissent à l'injection de contrôle.

Les injections sont, chez les malades sensibles, assez douloureuses, et il ne sert à rien, comme le propose HUTINEL, d'ajouter de la novocaïne au liquide, ou d'employer l'anesthésie au chloréthyle, parce que celui-ci rend la réaction difficile à exécuter. Des enfants assez grands et raisonnables se sou-

¹ Archiv f. Kinderheilk. Bd. 68.

² Münchener med. Wochenschrift 1923.

mettent aux manipulations sans crier, mais un grand nombre des petits enfants et des tout petits en reçoivent une impression telle qu'ils crient encore longtemps après, quand ils voient l'opérateur.

L'infiltration même n'est douloureuse que si la réaction est très forte, mais alors elle peut aussi être très douloureuse.

La réaction de MANTOUX est ainsi une réaction d'injection, donc en famille avec la primitive réaction *sous-cutanée*, indiquée par KOCH en 1890¹ et la réaction superficielle sous-cutanée, la réaction à piqure d'abord décrite par ESCHERICH² et plus tard, reprise et achevée par HAMBURGER.³

Mais elle se sépare en des points fondamentaux de ces dernières: par la réaction de MANTOUX, on travaille toujours à la même profondeur et la réaction se passe si superficiellement qu'elle est facilement visible et tangible c.-à.-d.: plus facile à vérifier. En outre, les cas pathologiques sont après la réaction MANTOUX plus rares qu'après la réaction à l'injection. —

Tandis que la *littérature*, qui existe sur les réactions cutanées, percutanées et conjonctivales est très abondante, la réaction de Mantoux a été beaucoup moins étudiée.

Des expériences qui ont été faits *sur des animaux* par MANTOUX et MOUSSU⁴ et dont les résultats correspondent aux expériences cliniques, il résulte que sa réaction est supérieure aux réactions cutanées.

P. ESCH⁵ trouve que la réaction intracutanée chez des cobayes tuberculeux donne un résultat positif plus tôt dans la marche de la tuberculose (le 9. ou 10. jour) que la réaction cutanée (qui prend seulement le 10. ou 12. jour).

A l'encontre de tout ceci, E. CONRADI⁶ objecte que ESCH en faisant les réactions en même temps, a enrayé la réaction

¹ Deutsche mediz. Wochenschr. 1890, Nr. 46 A. (Extra-Ausgabe).

² Jahrbuch f. Kinderheilkunde 1892, Nr. 1.

³ Die Tuberkulose des Kindesalters. Leipzig 1912.

⁴ Académie des Sciences 14 septembre 1908.

⁵ Münchener med. Wochenschrift 1914.

⁶ Münchener med. Wochenschrift 1914.

cutanée autant qu'on peut la faire disparaître chez l'homme par un traitement de tuberculine; par des expériences sur des animaux on travaille même avec des doses plus fortes, aussi pour la réaction intracutanée.

RÖMER et JOSEPH¹ ont pensé pouvoir par des expériences sur le bétail et les cobayes démontrer que la tuberculose active réagit à des doses moins fortes que la tuberculose latente. Ils trouvaient en outre une analogie entre la réaction intracutanée et la sous-cutanée.

Il a été établi *cliniquement* des comparaisons entre la réaction intracutanée et la réaction sous-cutanée, la réaction conjonctivale et la cutanée. La comparaison avec la réaction sous-cutanée a donné des résultats un peu variables.

CORNILLON² trouve chez 19 adultes, la réaction intracutanée la plus sensible. Au même résultat arrivent MAU³ et KLOPSTOCK⁴ (50 malades.)

Contrairement à ceci, ROMEO MONTI⁵ a trouvé chez 131 enfants que la réaction sous-cutanée donne un résultat positif dans 6 % des cas ou la réaction intracutanée a donné un résultat négatif. —

Aussi SWENIGORODSKI⁶ a trouvé chez 160 enfants le nombre le plus grand des réaction positives avec la réaction sous-cutanée.

Un seul examinateur, MISSBACH⁷ à Bucarest a comparé cette méthode avec la réaction conjonctivale et a trouvé que 4 % réagissent positivement intracutanée, négativement conjonctivale.

Beaucoup plus nombreuses sont les recherches sur le rapport entre la réaction de MANTOUX et la réaction cutanée.

Ce qui est commun à toutes, c'est qu'un certain nombre

¹ Beiträge z. Klinik. d. Tuberkulose, page 14.

² Intradermo réaction à la tuberculine. Thèse. Paris 1909.

³ Ref. Deutsche med. Wochenschrift 1921.

⁴ Berliner klinische Wochenschrift 1919.

⁵ Wiener med. Wochenschrift 1912, Nr. 7.

⁶ Ref. BANDELIER & ROEPKE 1922.

⁷ Disp. Bucarest 1909.

de malades qui ont été examinés réagissent négativement à la réaction cutanée, mais positivement à la réaction intracutanée. Les pourcentages trouvés en faveur de la réaction de MANTOUX sont entre 4,6 et 60. Des renseignements plus précis, sont contenus à la table I:

Table I.

Noms	Âge	Nombre de malades	Résultats inattendus en	Remarques
Mantoux .	1911	492 Enfants	13 %	Certain tuberculeux
Aptekmant ¹	1909	182 »	12,6 %	
de Lépinay ²	1909	150 »	4,6 %	
Monti ³ . .	1912	374 »	7,7 %	
Gade ⁴ . . .	1913	51 »	60 %	
Schloss ⁵ . .	1917	185 »	25 %	Même % positif de Pirq. et Mantoux avec $\frac{1}{100}$ Mgr.
af Klercker ⁶	1920	156	—	
Davidsohn ⁷	1920	1,500	14,7 %	
Nehring ⁸ .	1922	60 »	10 %	
Happ & Casparis ⁹	1922	72	36 %	
Mensi ¹⁰ . .	1923	885 »	7,9 %	Seulement méningites et tuberculose miliaire
Brinchmann ¹¹	1924	47 »	24,4 %	
Krogsgaard .	1925	300 »	6,02 %	

¹ Intradermoreaction à la tuberculine. Thèse. Paris 1909.

² Soc. méd. des hôp. 1909.

³ Wiener med. Wochenschr. 1912, 7.

⁴ Medicinsk Revue 1913.

⁵ Berliner klin. Wochenschr. 1919, 46.

⁶ Svenska Läkaretidningen 1920.

⁷ Zeitschr. f. Kinderheilk. 1920.

⁸ Münchener med. Wochenschr. 1922, 44.

⁹ American Journ. of Dis. of Children 1922.

¹⁰ Archives de Méd. des Enfants 1923.

¹¹ Aarsberetn. f. Spædbarnshjemmet 1923.

Il peut ensuite être mentionné que SALVETTI¹, MARIA INER², HUTINEL et MARFAN³ arrivent à des résultats qui vont dans la même direction sans que je puisse indiquer leurs proportions statistiques en leur nombre pour cent. —

HUTINEL⁴ pense qu'il faut préférer la réaction intra-cutanée aux réactions cutanée et conjonctivale, pendant que MARFAN écrit: »Peut-être que cette méthode est un peu plus sensible que la réaction cutanée, mais elle est plus compliquée — elle exige une seringue, une dissolution qui doit être préparée avec beaucoup de soin, une aiguille et une injection un peu délicate». KLOPSTOCK⁵ et C. LOOFT⁶ se prononcent dans le même sens que MARFAN.

Quelques statistiques méritent d'être mentionnées d'une manière plus précise.

En Norvège, GADE⁶ a examiné 51 enfants avec réaction MANTOUX et PIRQUET et il n'a pas trouvé moins de 60 % en défaveur de la réaction PIRQUET. Outre que son matériel est par trop petit, le résultat pourrait peut être indiquer qu'il y a eu une lacune dans son exécution de la réaction cutanée.

Au congrès pédiatrique de l'été 1924 à Kristiania, BRINCHMANN⁷ recommandait fortement la réaction de MANTOUX employée chez les enfants. Chez 47 enfants au-dessous de deux ans (d'apparence saine, mois provenant de foyers menacés de tuberculose) il a exécuté les méthodes PIRQUET et MANTOUX et trouvé que deux seulement ont réagi négativement aux deux réactions, pendant que 34 ont réagi à la réaction PIRQUET et 45 à la réaction MANTOUX c.-à.-d. 24,4 % en faveur de ce dernier⁸.

Prenant en considération qu'ordinairement PIRQUET et

¹ La Pediatría 1922.

² Clinica pediatrica 1917.

³ Le Nourrisson 1924.

⁴ La Tribune médicale 1908.

⁵ Berliner klin. Woch. 1919.

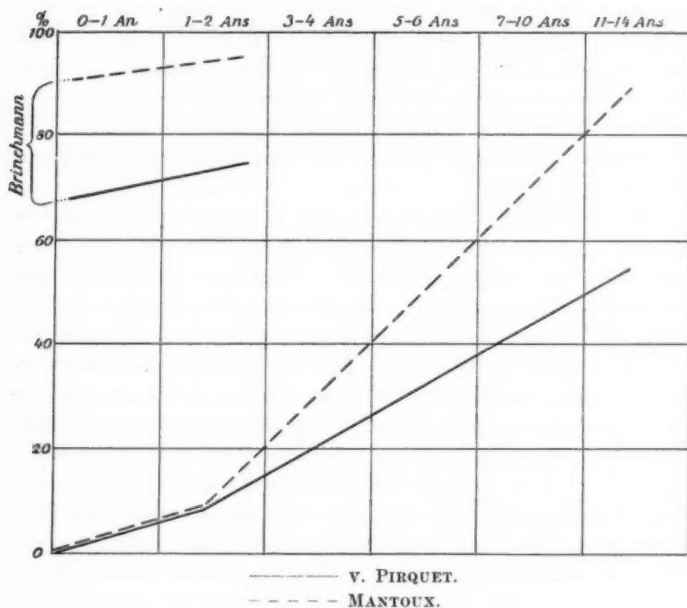
⁶ Medicinsk Revue 1913.

⁷ Acta paediatrica IV.

⁸ L'Aarsberetn. for Spædbarnhjemmet.

MANTOUX donnent des résultats identiques pendant les premiers 18 mois et puis diffèrent de plus en plus en faveur de la réaction MANTOUX (MAC NEEL¹ — référence KLAUS HANSEN²) ces chiffres sont remarquables et surprenants. On trouve peut-être aussi ici l'explication dans une exécution défectueuse de

Table II.



la réaction PIRQUET — on manque d'informations sur la force et la qualité de la tuberculine.

Ici, en Danemark, il n'existe, d'après ce que j'ai pu observer, aucune statistique publiée sur la réaction MANTOUX, sans compter que AXEL BUCH³ l'a employée sur 116 enfants

¹ British med. Journal 1912.

² Medicinsk Revue 1913.

³ Hospitalstid. 1913.

à l'hôpital côtier à Refsnæs pour ses expériences sur le rapport entre les réactions de tuberculine humaine et bovine.

Toutes les statistiques mentionnées sont d'accord pour reconnaître que la réaction MANTOUX *reste positive dans une partie des cas où la réaction cutanée manque*.

La grande variation dans l'indication du pourcentage de ces cas vient probablement d'une technique différente, aussi bien au sujet de la réaction intracutanée que de la réaction cutanée. Peut-être aussi à cause de la force différente des différentes sortes de tuberculine employées. —

On a espéré que la réaction intracutanée apporterait des informations au point de vue pronostique, qu'elle pourrait décider non seulement si le cas en question était tuberculeux ou non, mais aussi si la tuberculose était active ou passive, une question que l'on a, du reste, essayé de résoudre pour toutes les autres réactions.

Par la voie de *sensibilisation* — par des réactions à plusieurs reprises — BESSAU et SCHWENKE¹ ainsi que PRINGSHEIM² ont cherché à résoudre cette question et ont cru pouvoir démontrer qu'au cas latent une sensibilisation se produisait, mais non à la tuberculose active.

KÄMMERER³ et BANDELIER et ROEFKE⁴ ont essayé de nouveau la méthode, sans pouvoir la trouver utilisable.

COMBE⁵ a examiné «plusieurs milliers» d'enfants avec PIQUET et MANTOUX — il est regrettable que les statistiques n'aient pas été publiées — et trouve que par la méthode de MANTOUX on ne peut pas distinguer la tuberculose active de la tuberculose passive, mais il donne le tableau suivant:

Si MANTOUX diminue par répétition = MANTOUX-ana-phylaxie: mauvaise prognose.

Si MANTOUX augmente par répétition = MANTOUX-immunité: bonne prognose.

¹ Jahrbuch f. Kinderheilk. 1914. (Enfants.)

² Münchener med. Woch. 1914. (Adultes.)

³ Münchener med. Wo. 1922.

⁴ Lehrb. d. spezif. Diagnostik u. Therapie der Tuberkulose 1922.

⁵ Le Nourrisson 1916.

D'autres ont cherché par d'autres voies et ont essayé d'employer le degré de sensibilité de l'organisme à l'égard de la tuberculine intracutanée injectée.

V. BALEN trouve qu'à la tuberculose active on obtient la réaction avec des quantités de tuberculine moins grandes qu'au cas passif ($1/100$ mgr., chez des autres à $1/1000$ et chez quelques-uns même déjà à $1/10000$ mgr.)

Prof. AF KLERCKER¹ a en 1917—18 examiné 257 enfants avec la réaction MANTOUX et pense pouvoir démontrer qu'elle peut être utilisée pour distinguer la tuberculose active de la tuberculose passive, la première réagissant déjà à $1/100$ ou $1/10$ mgr. (à moins que le cas soit désespéré et ne réagisse qu'à 1 mgr.) tandis que la tuberculose passive exige des doses plus fortes pour pouvoir réagir.

MONTI² a essayé de diviser son matériel assez grand (374 enfants d'un an à 14 ans) d'après le pouvoir de réaction aux différentes doses, pour trouver ainsi un point d'appui pour la prognose, mais il ne réussit pas à extraire de telles informations de la réaction. —

S. MÖLLER³ arrive avec le même procédé sur 150 malades, au même résultat négatif.

Aussi KLOPSTOK⁴ trouve cette voie impossible à suivre; la force de la réaction dépend, à son avis, plutôt de la nature de la peau que de l'activité de la tuberculose.

BRINCHMANN⁵ pense que pendant les trois premiers mois de la vie, une réaction PIRQUET positive signifie une prognose plus sérieuse qu'une réaction MANTOUX seule était positive. Une MANTOUX toujours positive et en même temps une PIRQUET toujours négative signifieraient une marche légère et une infection peu considérable.

Parmi les complications, la fièvre qui apparaît le deuxième jour a été mentionnée en 4 cas (MANTOUX, MONTI). ENGEL

¹ Svenska Läkaretidningen 1920.

² Wiener med. Wochenschrift 1912.

³ Deutsche med. Wochenschrift 1911.

⁴ Berliner klin. Wochenschrift 1919.

⁵ Forh. v. 3. nordiske Kongres for Pædiatri 1924.

aussi mentionne que la fièvre peut être la suite de la réaction.

Parfois on voit de fortes démangeaisons, douleurs au bras, des lymphangites et des adénites (BANDELIER et ROEFKE). A la fin on peut mentionner que J. MÜLLER¹ a décrit un cas de gangrène du nez et d'autres affections difficiles chez un individu de 15 ans après l'injection d'une goutte de 1 % d'«alttuberculine» intracutanée (infection dans la solution tuberculine?)

MANTOUX a déjà mentionné que *la réaction peut manquer* aux stades terminaux, aux cas de méningites et de tuberculose miliaire, chez des individus cachectiques, sous la rougeole et peut-être sous la variole, et chez des nouveaux-vaccinés.

Sous la rougeole, la réaction MANTOUX se tient mieux que celle de PIRQUET, et si elle disparaît, elle revient 1 ou 2 jours avant celle de PIRQUET (COMBE). Souvent la réaction est très pâle et peu appréciable sous la rougeole, mais quand la maladie est terminée, la réaction apparaît visiblement et se maintient souvent 6 à 8 jours (réaction secondaire ou reviviscence.)

ROB. LENNEBERG² a examiné les circonstances dans les cas de scarlatine et trouvé que le pouvoir de réaction intracutanée diminue les premiers jours de la maladie.

Sur la proposition de M. le Professeur S. MONRAD, j'ai fait dans l'année 1923 à l'hôpital des Enfants de la REINE LOUISE, des recherches sur la réaction MANTOUX en comparaison avec les réactions de PIRQUET et de MORO. —

Le matériel consiste en 382 enfants âgés de: 6 semaines à 14 ans; il s'agit d'enfants malades de toutes sortes de maladies, dont la plupart, reçus à l'hôpital, seul un petit contingent vient de polyclinique. —

¹ Zeitschr. f. Laryngologi. Bd. VI.

² Diss. Leipzig 1914.

La technique était à l'origine telle, qu'en même temps les réactions PIRQUET, MORO et MANTOUX étaient faites, mais après peu de temps il s'est montré un cas d'une réaction très forte chez une petite fille de 8 ans, qui avait une pléurésie exsudative. On a modifié la méthode de telle manière qu'on exécutait d'abord les réactions PIRQUET et MORO, et si le résultat de celles-ci était négatif, on recommençait 8 jours plus tard ces réactions en même temps qu'on faisait celle de MANTOUX. De cette façon, on n'évite certainement pas la sensibilisation par les réactions secondaires, mais on a considéré cette méthode d'emploi comme étant nécessaire pour éviter des réactions MANTOUX trop désagréables.

La réaction v. PIRQUET est faite avec 100 % de «alttuberculine» de Höchst sur l'avant-bras après friction sèche avec ouate et par percement au ciseau de PIRQUET. On a fait grande attention de ne pas provoquer de saignement et aussi à un séchement suffisant (2—3 minutes; le séchement employé par FRÖLICH pendant 15—30 minutes est difficile à faire pratiquement et semble superflu.) Puis la goutte est fixée avec un peu d'ouate. La tuberculine a été conservée dans une bouteille avec bouchon de caoutchouc dans un endroit sombre et froid (une glacière), et les préparations tuberculines non limpides ont été détruites. Car la croissance des bactéries est possible même en 100 % de tuberculine (démontré par exemple par HJALMAR PÉTERSEN¹ en ce qui concerne la tuberculine danoise) et avec une telle tuberculine fermentée on n'obtient aucune action spécifique mais une pseudoréaction qui peut occasionner une vérification inexacte. Le fait que c'est une pseudo-réaction se montre en ce qu'elle est aussi forte avec 1 % et 100 % de tuberculine. —

La réaction de MORO est exécutée avec un onguent contenant 100 % de tuberculine de l'Académie d'agriculture de Copenhague, grammes 6 + adeps lanae grammes 4 + oleum olivae grammes 2 (c'est-à-dire l'onguent vendu ici à Copenhague par la pharmacie: »Stenos Apothek» sous le nom »d'onguent de MORO«).

¹ Hospitalstid. 1912. Nr. 15.

On en prend une petite boule de la grosseur d'un pois que l'on fait pénétrer dans la peau, au-dessus du sternum; la peau ne doit avoir subi aucune préparation préalable. — Il faut frictionner jusqu'à ce que l'onguent soit complètement absorbé par la peau, ce qui prend au moins 2 minutes. Une friction trop courte et insuffisante peut amener une réaction négative là où elle devrait être positive. Une friction trop forte et surtout après que l'onguent a été absorbé par la peau peut amener une réaction traumatique.

La réaction MANTOUX a été exécutée selon la technique déjà mentionnée avec dissolution de gros sel physiologique comme contrôle et injection de $\frac{1}{10}$ et 1 mgr. de tuberculine avec la même seringue et dans la même séance. Puis les malades ont été inspectés une fois par jour pendant trois jours et nuits, dans plusieurs cas, encore plus longtemps.

Sur ces 382 malades il a été fait 777 réactions PIRQUET, 787 réactions MORO et 324 réactions MANTOUX; les réactions ayant été répétées dans une suite de cas où la vérification fut douteuse.

82 des malades ont réagi à PIRQUET et MORO au premier essai, et sur ces malades la réaction MANTOUX n'a pas été faite parce qu'il résulte de toutes les statistiques qu des cas avec réaction positive de PIRQUET et MORO, mais avec réaction négative de MANTOUX n'existent pas.

Il reste donc 300 malades sur lesquels a été faite la réaction MANTOUX.

Sur les 382 malades, 259 ont réagi négativement à toutes les réactions. Parmi ces malades, se trouvaient 3 tuberculeux (1 tuberculose miliaire et 2 meningites tuberculeuses); le restant était considéré comme étant sans tuberculose et ceci s'accordait aussi très bien avec la clinique.

Il fallait indiquer comme étant douteux 6 malades donnant une réaction aussi forte à la strie et au percement de contrôle qu'à la tuberculine.

Ainsi, il reste 117 malades qui ont réagi positivement (30,63 % du matériel); 94 de ceux-ci ont réagi à PIRQUET et MORO — 72 à la première, 3 seulement aux réactions répétées

Table III.

Malades 382						
Réactions negatives 259		Douteuses 6		Réactions positives 117		
P + M + 94				P ÷ M ÷ Mx + 23		
P I + M I +	P II + M II +	P I + M I ÷	M I + P I ÷	Tuberc.	Suspects	» Sains »
72	3	12	7	5	7	11

P = Réaction v. PIRQUET. M = Réaction MORO. Mx = Réaction MANTOUX.

(2,56 %), 12 à la réaction PIRQUET seule, et 7 à la réaction MORO seule. Il reste donc un groupe de 23 qui ont réagi négativement ou indistinctement aux réactions PIRQUET et MORO, mais positivement à la réaction MANTOUX (6,02 %).

Sur ces 23 les 5 étaient déjà considérés comme tuberculeux. D'abord un enfant de 9 mois avec méningite qui a réagi négativement aux réactions PIRQUET et MORO 15 jours avant la mort, mais qui 7 jours avant de mourir donnait une réaction MANTOUX torpide (aussi bien à $1/10$ qu'à 1. mlgr.) qui apparut 4 périodes de 24 heures après l'injection. Les 4 autres étaient des enfants de 4, 7, 8 et 10 ans avec tuberculose active pulmonaire ou des glandes bronchiales. Deux de ces enfants avaient déjà donné des réactions PIRQUET et MORO douteuses.

Par examen des journaux pour les 18 restant, 7 ont été considérés comme suspects de tuberculose, parce qu'ils étaient beaucoup au-dessous de leur poids normal et avaient anorexie (manque d'appétit) prononcée, et la plupart provenaient de familles disposées à la tuberculose, tandis que les 11 étaient considérés comme «sains». Sur ceux-ci, 2 ont du reste donné réactions PIRQUET et MORO douteuses.

Sur 382 enfants, la réaction MANTOUX avait donc été d'une grande aide pour la diagnose chez les 5, chez les autres, d'une importance secondaire.

Table IV.

Âge	Nombre	P + M +	P + M ÷	P ÷ M +	Positifs avec P & M	P ÷ M ÷ Mx +
0—3 m.	4	—	—	—	—	—
3—6 »	23	1	2	—	3	—
6—9 »	12	—	1	—	1	—
9—12 »	20	2	1	—	3	2 25 %
0—1 ans	59	3	4	—	7 12 %	2 15 %
1—2 »	66	7	1	—	8 12 %	2 15 %
2—3 »	33	6	1	—	7 21 %	1 24 %
3—4 »	33	7	1	—	8 24 %	0
4—5 »	36	8	—	1	9 25 %	4 36 %
5—10 »	120	35	4	4	43 36 %	9 43 %
10—15 »	35	9	1	2	12 34 %	5 48 %
En tout	382	75*	12	7	94 24,6 %	23 30 %

* 3 avec réaction secondaire.

La distribution du matériel aux différentes classes d'âge résulte de la table IV. Le nombre des réactions positives est par pourcentage considérablement plus bas que par exemple sur la grande statistique de S. MONRAD¹, mais celle-ci date déjà de 10 ans, 10 ans où la tuberculose a beaucoup diminué en fréquence, et la différence n'est pas non plus si grande qu'on ne puisse l'expliquer par cette diminution de la tuberculose (voir par exemple CHR. JENSEN).²

Il se trouve dans le matériel 12 *méningites et tubercules miliaires* desquelles 2 ont réagi négativement à PIRQUET, MORO et MANTOUX, mais la réaction était aussi faite seulement 1 et 4 fois 24 heures avant la mort. Les 9 ont réagi à PIRQUET et MORO et, comme je l'ai déjà cité, seulement 1 n'a réagi qu'à la réaction MANTOUX.

De *tuberculose mésentérique*, nous ne possédons que 3 cas

¹ Ugeskrift for Læger 1914, 33.

² Ugeskrift for Læger 1921, 1.

qui ont réagi à PIRQUET et MORO, dont l'un seulement à la 3^{me} répétition.

En considérant que si en cas d'examen, MANTOUX peut nous aider à *distinguer une tuberculose active d'une passive* les matériaux sont divisés en 4 groupes. (Voir Table V.)

Table V.

	Nombre	P + M +	P ÷ M ÷ Mx +			
			1/10 mgr.		1 mgr.	
			Actifs	Passifs	Actifs	Passifs
I Certaines tuberc. . .	24	20	4	—	—	—
II Probablement tub. .	42	31	7	—	2	—
III Suspects	59	9	3	5	2	2
IV Clinique non tubercul.	257	24	—	9	—	1
Compl.	382	84	—	—	—	—

Au groupe I des tuberculoses certaines, se trouvent des malades avec méningites et tuberculoses miliaires, spondylites, coxites et d'autres maladies articulaires chroniques suppuratives, des tuberculides; ou des malades qui ont montré une courbe de fièvre typique, stéthoscopie des poumons ou des radiogrammes typiques.

Au groupe II des tuberculeux probables, se trouvent des malades avec des pleurésies exsudatives, avec formule lymphocytaire, avec affections chroniques des poumons, des abcès chroniques et des tumeurs glandulaires et un cas avec fistule ombilicale et une tumeur à l'abdomen qu'on pouvait sentir (gâteau abdominal?).

Au groupe III des suspects, se trouvent des enfants avec disposition dans la famille, fébrilia, toux chronique, poids insuffisant, manque d'appétit, et des % d'hémoglobine réduits. —

Au groupe IV des enfants non tuberculeux cliniquement se trouvent tous ceux qui sont hors de soupçon de tuberculose.

Les deux premiers groupes ne montrent que peu de ma-

lades avec réaction MANTOUX positive, parce qu'on ne s'est pas empressé de faire cette réaction chez des malades qui furent considérés comme indubitablement ou probablement tuberculeux. Mais il y a 13 malades dans ces groupes qui ont été examinés avec la réaction MANTOUX; de ceux-là 2 avec tuberculose active ont seulement réagi à 1 milligramme.

Dans le 3^{me} groupe se trouvent en outre 2 malades *c.-à.-d.* en tout 4 malades avec tuberculose active qui ont seulement réagi à l'injection d'un milligramme de tuberculine intracutanée — et aucun de ces malades n'était en aucune manière exténué de sorte qu'on aurait pu s'attendre à un pouvoir de réaction réduit.

De l'autre côté il ne se trouve pas moins de 14 malades qui, selon tout le tableau clinique sont à considérer comme ayant une tuberculose passive et qui déjà ont réagi à $\frac{1}{10}$ de milligramme.

La réaction de MANTOUX ne semble pas, d'après ces matériaux, pouvoir apporter d'éclaircissement à la question: tuberculose active ou passive.

À l'occasion de la théorie du Dr. BRINCHMANN que la réaction MANTOUX positive, mais la réaction PIRQUET négative chez le-même malade, donnera une bonne prognose, je me suis mis en relations avec les 3 malades au-dessous de 2 ans de cette catégorie qui se trouvent dans le matériel et j'ai appris qu'ils vivent tous et se portent bien — leur tuberculose semble être en repos. — Prenant en considération que la prognose pour tuberculose est presque toujours assez sérieuse en cet âge — malgré qu'on envisage la question moins sérieusement qu'autrefois — ce fait pourrait indiquer que le Dr. BRINCHMANN a quelque raison dans ses considérations.

Par inspection journalière des réactions, déjà à partir des premières 24 heures, on a obtenu un coup d'œil sur le nombre des réactions traumatiques. Il se montre ici la circonstance intéressante que, pendant que PIRQUET donne en réaction traumatique 4,43 % et MORO 3,20 %, MANTOUX ne donne pas moins de 14,04 % en réaction traumatique.

Il se montre en outre que la réaction traumatique par MANTOUX se prolonge souvent et entre même dans les 48 heures et peut ainsi être confondue avec une réaction spécifique, si on n'inspecte pas la MANTOUX tous les jours pendant 3 périodes de 24 heures de manière à ce qu'on sache si une réaction déjà présente en deux périodes de 24 heures va en augmentant ou en diminuant c'est-à-dire si elle est spécifique ou traumatique.

Il faut ajouter qu'en outre, la réaction intracutanée dans 1,91 % des cas donne réaction à l'injection de contrôle, donc est impossible à vérifier; il faut donc considérer ces faits comme une diminution assez sérieuse de la valeur pratique de la réaction.

Les enfants qu'on peut spécialement considérer comme pouvant donner réaction traumatique sont les malades avec diathèse exsudative et avec eczéma.

Sur 14 malades avec diathèse exsudative-lymphatique, 7 ont donné des réactions traumatiques, 3 à PIRQUET, 2 à MORO et 2 à MANTOUX. De plus, un a réagi à l'injection d'eau salée.

Sur 4 malades d'eczéma deux ont réagi traumatiquement, tous les deux à MORO, l'un en même temps à PIRQUET.

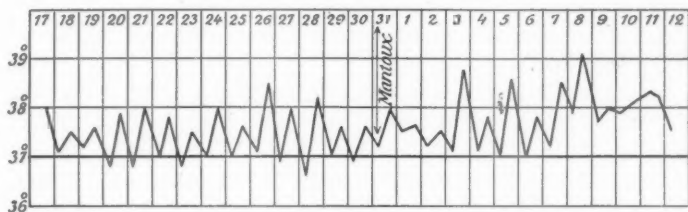
Parmi les cas embarrassants on peut citer que deux fois il s'est montré des augmentations de température après la réaction; une fois chez une petite fille de 8 ans avec pleurésie exsudative où la réaction fut très violente avec des infiltrations de la grandeur d'une pièce de deux francs, fort endolorissement entouré de rougeur diffuse (voir la Courbe 1). L'autre cas était un garçon de 7 ans $\frac{3}{4}$ qui, de temps en temps avait 38° le soir et chez qui PIRQUET et MORO avaient donné des réactions douteuses; après l'exécution de la réaction MANTOUX, pendant laquelle il était très agité, il y a eu élévation de la température jusqu'à 39°,5 et la température prenait beaucoup de temps pour retomber (voir Courbe II).

Chez aucun de ces deux malades on ne pouvait trouver quelque raison au changement si brusque de la température hors du fait: réaction MANTOUX.

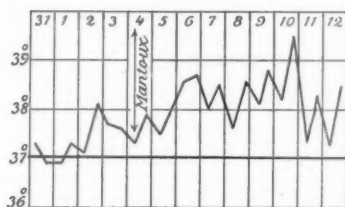
Probablement la réaction intracutanée est devenue parti-

ellement sous-cutanée en ces deux cas et a ainsi mis en activité la tuberculose malgré toute la vigilance et malgré qu'on ait eu la formation de papulles typiques. Ceci est un mémento sérieux que la réaction n'est pas toujours sans danger.

Courbe I.



Courbe II.



Ce qu'on doit demander de la *réaction tuberculine idéale* est: 1) son innocuité, 2) qu'elle soit facile à exécuter, 3) facile à vérifier et 4) facile à comprendre (c'est-à-dire qu'on puisse en tirer des conclusions certaines).

L'avantage de la réaction MANTOUX est partiellement qu'elle donne un *pourcentage de prise* plus élevé que la réaction cutanée (d'après les statistiques publiées la différence est de 12 %) et partiellement qu'on travaille avec des doses de tuberculine connues et en profondeur connue.

Mais la réaction MANTOUX peut devenir très facilement dangereuse et est assez incommode à exécuter, elle doit être inspectée tous les jours pendant 3 périodes de 24 heures, donc, elle n'est pas facile à vérifier, et enfin il n'est pas toujours

facile à voir ce qu'une »MANTOUX positive» signifie (voir Table III, groupe »sains»).

Par conséquent la réaction Mantoux *n'est pas propre à être employée comme méthode primaire ni pour des examens en masse.*

Pour le besoin du médecin praticien, la réaction MANTOUX n'est non plus bonne à rien, *au contraire les réactions cutanées peuvent devenir une grande aide pour lui quand elles sont faites avec soin et non pas négligées à cause de la facilité de la technique.*

La réaction Moro est surtout bonne à employer en pratique; l'onguent est facile à emporter et la réaction ne fait peur ni à la mère ni à l'enfant.

Le diagnostic tuberculine idéal à la section des enfants, me semble être le suivant: d'abord exécution PIRQUET et MORO en même temps, *on s'assure ainsi de tous les deux groupes qui ne réagissent qu'à l'une des réactions.* Si elles sont négatives à l'inspection après 48 heures, il faut tout de suite exécuter la réaction intracutanée pour éviter ainsi la sensibilisation, qui, d'après les recherches d'ELLERMANN et ERLANDSEN¹ commence à se faire valoir 4 jours après les premières réactions et dont les traces même restent un mois et demi après, et qui probablement ne contribuent qu'à rendre difficile la vérification des réactions.

Comme des domaines d'indication spéciaux de la réaction intracutanée, on peut, d'après les expériences sur les animaux et les expériences cliniques à notre disposition, nommer les suivants:

1. *La période antéallergique, c'est-à-dire le temps qui s'écoule du moment de l'infection jusqu'à ce que l'organisme commence à réagir à la tuberculine; cette époque semble survenir plus tôt, comme je l'ai déjà dit, dans la réaction MANTOUX que dans la réaction cutanée. Donc, ce seront plutôt les petits enfants à la mamelle qui se rangeront dans cette catégorie.*

2. *La période postallergique, c'est-à-dire de la méningite*

¹ Beiträge zur Klinik der Tuberkulose 1909.

tuberculeuse et de la *tuberculose miliaire* où MANTOUX semble manquer plus tardivement que PIRQUET.

HAPP et CASPARIS trouvent ainsi sur 183 cas de ces maladies, que MANTOUX a donné réaction positive en 87,5 % tandis que PIRQUET a seulement pris en 51,3 %. — MARIA INER prétend que tous ses cas de méningites réagissent à MANTOUX.

3. Des *périodes hypoallergiques*, telles que sous la rougeole, la scarlatine, les maladies fébriles et les cas de fungose mentionnées par WILMS qui réagissent faiblement à la tuberculine — premièrement la *tuberculose mésentérique glandulaire*.

Je prie Monsieur le Professeur S. MONRAD d'agréer mes meilleurs remerciements pour son invitation à entreprendre ces recherches, et surtout, parce qu'il a toujours mis si obligeamment à ma disposition sa grande science en ce qui concerne le »diagnostique tuberculine«.

Je remercie aussi Mr. le Médecin en chef ROLF HERTZ pour les nombreux entretiens que nous avons eus ensemble sur ce sujet et des sujets analogues.

Beiträge zur Kenntnis der spasmophilen Diathese.

III. Mitteilung.

Gibt es eine spasmophile Pseudopertussis?

Von

WILH. WERNSTEDT.

In Band IV der Monatschrift f. Kinderheilkunde habe ich eine kurze vorläufige Mitteilung »Über Pertussis (bezw. pertussisähnlichen Husten) und spasmophile Diathese« veröffentlicht und in schwedischer Sprache 1911 und 1920¹ das Thema ausführlicher besprochen. Ich kehre hier in deutscher Sprache zu dieser praktisch nicht unwichtigen Frage zurück, was um so mehr angebracht scheint, einerseits weil die genannte vorläufige Mitteilung in der deutschen Literatur manchmal erwähnt und auch ohne eingehende Kenntnis des Untersuchungsmaterials Gegenstand von Nachprüfungen und einer nicht immer zutreffenden Kritik wurde, andererseits weil ich dadurch Gelegenheit finde noch einen neuen kasuistischen Beitrag zu der hier diskutierten Frage vorzulegen.

Ich konnte in meiner ersten Mitteilung über einen gewissen Zusammenhang zwischen einerseits der Intensität des Hustens und andererseits der galvanischen Nervenerregbarkeit der Kinder während eines mehr weniger reizenden, ansteckenden Hustens unter den Säuglingen des Allgemeinen

¹ WERNSTEDT. Om pertussis och pertussisliknande katarrar samt deras förhållande till den spasmofila diatesen. — Hygiea 1911. — WERNSTEDT. Till frågan om förekomsten af en spasmofil pseudopertussis. Ebenda 1920, s. 559.

Kinderheimes (»Allmänna Barnhuset») in Stockholm berichten. In den allerheftigsten Fällen — einer Minderzahl — äusserte sich derselbe klinisch gerade wie eine typische Pertussis. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle war der Husten weniger heftig, manchmal doch in sehr reizenden Paroxysmen auftretend, die aber ohne die für Keuchhusten typischen Reprisen verliefen. Im ganzen wurden 73 Kinder befallen, die sämtlich auf ihre galvanische Nervenirregbarkeit geprüft wurden. Es wurden in der Regel 3 oder mehrere Bestimmungen gemacht in etwa wöchentlichen Pausen, manchmal wurde nur einmal untersucht. Die Kinder liessen sich (siehe untenstehende Tabellen I—IV) in Bezug auf die Intensität des Hustens in folgende 4 Gruppen einordnen:

I. Ganz leichter Husten,

II. Reizender Husten ohne ausgeprägte Cyanose, Erbrechen oder Schleimausstossen,

III. Sehr intensive Attacken mit stärkerer Cyanose, Erbrechen oder Schleimausstossen,

IV. Ausgeprägte pertussisähnliche Anfälle mit typischen Reprisen.

Tabelle I.

Fälle der Gruppe I.

Nr.	Name	Alter in Mon.	MA		Nr.	Name	Alter in Mon.	MA	
			AnÖ	KÖ				AnÖ	KÖ
1	Charles G.	2	> 5	> 5	11	Iris	1 1/2	4,7	> 5
2	Gösta K.	4	> 5	> 5	12	Bertil H.	5	4,7	> 5
3	Nils E.	5 1/4	> 5	> 5	13	Henriette	3 3/4	4,7	> 5
4	Alice	5	> 5	> 5	14	Magda	1 3/4	4,5	> 5
5	Nils R.	4 1/2	> 5	> 5	15	Emil L.	5 1/2	4,5	> 5
6	Helmer	1 1/4	> 5	> 5	16	Elsa M.	4 1/2	4,4	> 5
7	Sven O.	3	> 5	> 5	17	Emmy	4	4,3	> 5
8	Bertil	4 1/4	> 5	> 5	18	Gulli N.	6 1/4	4,3	> 5
9	Åke	3 3/4	4,8	> 5	19	Lilly N.	7	4,3	> 5
10	Sven M.	7 1/4	4,7	> 5	20	Märta	3 1/2	4,2	> 5

Nr.	Name	Alter in Mon.	MA		Nr.	Name	Alter in Mon.	MA	
			AnÖ	KÖ				AnÖ	KÖ
21	Elsa A.	3 ¹ / ₂	4,1	> 5	28	Einar V.	3 ³ / ₄	3	> 5
22	Iris R.	4 ¹ / ₄	4,1	> 5	29	Nils J.	8 ¹ / ₄	2,9	> 5
23	Ellen T.	3 ¹ / ₂	3,9	> 5	30	Dagmar M.	7 ¹ / ₄	2,6	> 5
24	Sten	3	3,8	> 5	31	Mary W.	6 ³ / ₄	2,4	> 5
25	Sven B.	12	3,7	> 5	32	Karin	6 ¹ / ₂	2,4	> 5
26	Ruth	4 ³ / ₄	3,7	> 5	33	Nils K.	8	2	> 5
27	Erik G.	4 ¹ / ₄	3,5	> 5					

Tabelle II.
Fälle der Gruppe II.

Nr.	Name	Alter in Mon.	MA		Nr.	Name	Alter in Mon.	MA	
			AnÖ	KÖ				AnÖ	KÖ
34	Gunvor	7 ¹ / ₄	> 5	> 5	43	Bertil E.	7	3,3	> 5
35	Karl W.	5	> 5	> 5	44	Oskar S.	6 ¹ / ₄	3,2	> 5
36	Ruth W.	6 ¹ / ₂	> 5	> 5	45	Anna Ch.	3 ¹ / ₄	3	> 5
37	Ernst R.	6 ¹ / ₄	> 5	> 5	46	Helge	3 ¹ / ₂	2,7	> 5
38	Gunborg	12	4,8	> 5	47	Henry	6 ³ / ₄	2,4	> 5
39	Maj	2 ¹ / ₂	4,4	> 5	48	Elsa J.	5 ¹ / ₂	2,4	> 5
40	Lisa M.	3 ¹ / ₂	4,1	> 5	49	Ellen	8 ¹ / ₄	2,2	> 5
41	Margit S.	7 ¹ / ₂	4	> 5	50	Ingeborg	7	2,2	4,9
42	Birgit L.	6 ³ / ₄	3,4	> 5	51	Knut W.	6	1,8	4,6

Tabelle III.
Fälle der Gruppe III.

Nr.	Name	Alter in Mon.	MA		Nr.	Name	Alter in Mon.	MA	
			AnÖ	KÖ				AnÖ	KÖ
52	Valborg S.	2	> 5	> 5	56	Thorgerd	5	2,4	> 5
53	Mauritz	12	> 5	> 5	57	Ivan	7	2,1	4,8
54	Sture J.	7 ³ / ₄	4,8	> 5	58	Ernst W.	6	1,4	4,6
55	Sven J.	6	3,1	> 5	59	Hedvig E.	5 ¹ / ₄	1,2	3,6

Tabelle IV.

Fälle der Gruppe IV.

Nr.	Name	Alter in Mon.	MA		Nr.	Name	Alter in Mon.	MA	
			AnÖ	KÖ				AnÖ	KÖ
60	Signe M.	7 $\frac{1}{4}$	>5	>5	67	Karl A.	5	1,9	4,5
61	Gunnar F.	9 $\frac{1}{2}$	4,6	>5	68	Asta	6 $\frac{1}{2}$	1,6	4,9
62	Hugo E.	6	3,4	>5	69	John Sv.	6 $\frac{1}{4}$	1,6	4,7
63	Erik B.	6	3,2	>5	70	Strömberg	7	1,5	4,6
64	Arne	8	2,4	4,8	71	Linnea	4 $\frac{3}{4}$	1,5	4
65	Kurt A.	5 $\frac{1}{4}$	2,4	>5	72	Sven E.	11 $\frac{1}{2}$	1,3	4,1
66	Irma	10	2,2	>5	73	Sture B.	7 $\frac{1}{2}$	1,3	4,4

Die angeführten Tabellen, wo die Mittelwerte der Anoden- bzw. Katodenöffnungszuckungen angeführt sind, zeigen deutlich, dass einer Steigerung der Nervenregbarkeit eine Steigerung der Intensität des Hustens folgt. So sehen wir in Bezug auf die AÖ-Zuckung, dass dieselbe in der Gruppe I, die die leichtesten Hustenfälle umfasst, erst bei einem Durchschnittswert von 4,1 MA erscheint. Dagegen tritt sie schon in der nächsten Gruppe II bei 3,6 und in den beiden folgenden, durch intensive Hustenattacken charakterisierten Gruppen (III—IV) bei 3,3 bzw. 2,4 MA auf (siehe Fig. 1). Noch schärfer treten die Unterschiede in Bezug auf die KÖ-Zuckungen hervor. In der Gruppe I tritt die KÖZ in keinem einzigen Falle bei einer Stromstärke von > 5 MA auf, in der Gruppe II in zwei Fällen von 18 (11 %), in der Gruppe III in 3 Fällen von 8 (38 %), und in Gruppe IV sogar in 8 Fällen von 14 — also bei mehr als der Hälfte der Fälle (58 %) bei einer Stromstärke von < 5 MA auf (siehe Fig. 2). Die Untersuchung zeigt somit deutlich, dass hier ein regelmässiger Zusammenhang zwischen der Intensität des Hustens und der galvanische Nervenregbarkeit besteht, indem die schwersten am meisten pertussisähnlichen Hustenanfälle diejenigen Kinder treffen, die auf die schwächsten galvanischen Ströme reagieren und der leichteste Husten bei den

Kindern herrscht, die sich bei der galvanischen Prüfung am meisten resistent erweisen.

Wie sollen wir nun von ätiologischem Standpunkte diese »Hustenedemie« auffassen? Haben wir es mit einer Pertussisepidemie zu tun oder nur mit einer grippalen Infektion?

Fasst man den Keuchhusten nur als einen klinischen Begriff auf — wie einige es tun — so handelt es sich hier

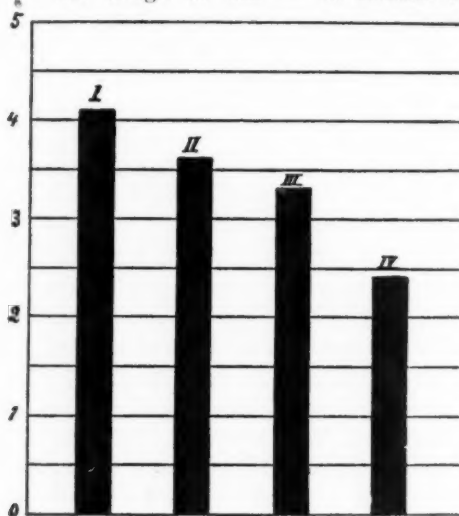


Fig. 1.

offenbar um eine Pertussisepidemie, die allerdings relativ wenig typische und in der überwiegenden Mehrzahl mehr weniger abortive Fälle aufweist. Sieht man aber in dem Keuchhusten eine spezifische Infektionskrankheit — eine Auffassung, die ich teile — so erscheint die Diagnose Pertussis zweifelhaft. Die galvanische Untersuchung zeigte nämlich, dass die *klinisch* typischen Pertussisfälle so gut wie ausschliesslich bei spasmophilen Kindern auftraten. Einer Spasmus glottidis — eines der gewöhnlichsten Symptome der Spasmophilie — ähnelt an und für sich sehr der Reprise des Keuchhustens. Die Möglichkeit scheint folglich nicht ohne weiteres ausgeschlossen

werden zu können, dass eine banale Grippeinfektion bei spasmophilen Kindern einen Symptomkomplex hervorrufen könnte, den es auf klinischen Weg unmöglich ist von einer echten Pertussis zu unterscheiden. Andererseits liegt es aber nahe anzunehmen, dass ein ähnlicher Zusammenhang, wie ich in der in Frage stehenden Epidemie zwischen dem Grad der galvanischen Nervenirregbarkeit und der Hustenintensität konstatierte, mehr

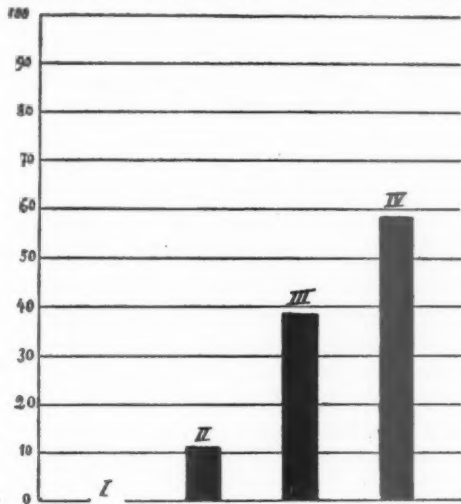


Fig. 2.

weniger deutlich auch bei einer genuinen Pertussisepidemie zum Vorschein kommen kann. Dies um so mehr als eben während des Säuglingsalters — dem Prädispositionsalter der spasmophilen Diathese — die Pertussis häufig unter Konvulsionen verläuft oder wie man sagt sich äussert. Dass diese Konvulsionen manchmal, vielleicht in der Regel von einer komplizierenden Spasmophilie herrühren, scheint wenigstens plausibel. So werden sie auch von mehreren (u. a. FINKELSTEIN, STÖLTZNER, IBRAHIM) aufgefasst. Die Tatsache, dass die typisch keuchhustenähnlichen Anfälle nur unter den spasmophilen Kindern (AÖZ oder KÖZ < 5 MA) auftraten, kann folglich nicht

ohne weiteres zu dem Schluss berechtigen, dass hier nur eine pertussisähnliche grippale Infektion bei spasmophilen Kindern vorlag.

Zur Zeit der erwähnten Untersuchung gingen die Ansichten über das Pertussisvirus sehr auseinander. Eine bakteriologische Untersuchung zur Sicherung der Diagnose war damals weniger bedeutungsvoll. Sie war mir allerdings aus äusseren Umständen unmöglich vorzunehmen. Folglich musste ich die Frage, ob hier eine genuine Pertussis vorlag oder nur eine pertussisähnliche Affektion — eine grippale spasmophile Pseudopertussis — offen lassen. Meine Schlussfolgerungen mussten sich darauf beschränken festzustellen, »dass Epidemien von Pertussis oder pertussisähnlichen Husten vorkommen, wo ein deutlich gesetzmässiger Zusammenhang zwischen der Intensität des Hustens und der galvanischen Nervenirregbarkeit besteht«. Mit Rücksicht auf gewisse, in der Litteratur vorkommende, Diskussionen sei hier ausdrücklich betont, dass diese Schlussfolgerung meiner Meinung nach die einzige ist, zu welcher die Untersuchungsergebnisse berechtigen, wie auch die einzige, die ich selbst gezogen habe. DÖBELI¹ scheint nämlich — oder ist wenigstens von FEER² so aufgefasst — in dieser meiner Untersuchung eine Stütze zu seiner Ansicht finden zu wollen, dass Pertussis ausschliesslich einen klinischen Symptomenkomplex bei neuropathischen Individuen darstellt, der von zwei Faktoren hervorgerufen ist: 1) eine bakterielle, nicht spezifische Infektion der Luftwege und 2) eine »psychische Infektion«. Wie FEER in seiner Kritik von DÖBELI richtig bemerkt, kann man, auch wenn man annehmen wollte, dass diese von WERNSTEDT nicht genauer charakterisierte Epidemie nur eine »keuchhustenartige Grippe« wäre, gar nicht dazu berechtigt sein, die Spezifität des Keuchhustens zu verneinen.

¹ DÖBELI, Zur Aetiologie und Pathologie des Keuchhustens. — Corr. f. Schweiz. Ärtz. 1912, Nr. 4, S. 113. — DÖBELI, Zur Aetiologie und Pathologie des Keuchhustens. Erwiderung auf die Bemerkungen von Herrn Prof. Dr. FEER in Nr. 6 zu meiner gleichnamigen Abhandlung in Nr. 4 des Correspondenz-Blattes. Ebenda 1912, Nr. 6, S. 192.

² FEER, Zur Aetiologie und Pathologie des Keuchhustens. — Corr. f. Schweiz. Ärtz. 1912, Nr. 6, S. 192.

Die Untersuchung hat weiter ERLANGER¹ dazu veranlasst eine ähnliche Studie vorzunehmen. Auch ERLANGER konnte dabei einen gewissen Zusammenhang in der Richtung, die ich gefunden habe, konstatieren. Die Spasmophilie schien ihr aber gar keinen dominierenden Einfluss »auf die Schwere des Keuchhustens« auszuüben. Sie war der Meinung, dass eine vorhandene Rachitis einen viel kräftigeren Einfluss auf die Schwere der Hustenanfälle ausübt. Diese Angaben verdienen kritisch beurteilt zu werden.

Erstens sei hervorgehoben, dass die von ERLANGER untersuchte Epidemie einen wesentlich anderen Charakter zeigte als die von mir studierte. Um dies zu veranschaulichen habe ich die von ERLANGER und die von mir untersuchten Fälle in Tabelle V zusammengestellt. Die Tabelle zeigt, dass von den von mir untersuchten Fällen nur eine relativ kleine Anzahl einen für Keuchhusten typischen Symptomenkomplex, dass ist einen Reizhusten mit Reprise gezeigt hat. In der von ERLANGER untersuchten Serie waren die Verhältnisse gerade umgekehrt. Hier trat die überwiegende Mehrzahl der Fälle klinisch als typischer Keuchhusten auf.

Tabelle V.

Charakter des Hustens	WERNSTEDT	ERLANGER
Husten mit Reprise	14 Fälle (19,2 %)	52 Fälle (86,7 %)
Husten ohne Reprise	59 » (80,8 %)	6 » (13,3 %)
Summe	73 Fälle (100,0 %)	60 Fälle (100,0 %)

Die Fälle ERLANGER's sind auch von der Verfasserin selbst als genuiner Keuchhusten aufgefasst worden. Dies scheint wohl auch richtig, denn die Tatsache, dass eine so ausserordentliche Anzahl Kinder, die dazu nicht spasmophil waren, typische keuchhustenähnliche Anfälle hatten, dürfte es so gut wie ausser allem Zweifel stellen, dass hier eine genuine Keuchhustenepidemie von kräftiger Virulenz vorlag. In der von

¹ EERLANGER, Über die Beziehungen zwischen Spasmophilie und Keuchhusten. — Monatschrift f. Kindk. 1914. B. XII. S. 473.

mir beobachteten Epidemie muss es sich dagegen entweder um eine wirkliche Pertussisepidemie von besonders schwacher Virulenz gehandelt haben oder um eine gewöhnliche, banale Affektion der Luftwege, die bei einem Teil der spasmophilen Kindern den für die genuine Pertussis charakteristischen Komplex ausgelöst hat. Mir scheint diese letzte Annahme die wahrscheinlichste zu sein. Dafür spricht sowohl die geringe Anzahl typische keuchhustenähnliche Anfälle und insbesondere, dass die allerjüngsten Kinder am wenigsten litten. Das durchschnittliche Alter meiner Gruppen I, II, III und IV beläuft sich auf bezw. 4,8—6,5—6,9 und 7,2 Monate. Bei der genuinen Pertussis werden aber die jüngsten Kinder in der Regel am schwersten betroffen. Wie dem auch sei, so verhalten sich die von mir und von ERLANGER untersuchten Epidemien unter allen Umständen verschieden. Dass ein eventueller Zusammenhang zwischen der Intensität des Hustens und der Höhe der Nervenregbarkeit in zwei von einander so verschieden gestalteten Epidemien Differenzen aufweisen, wird um so weniger überraschen als auch in anderer Hinsicht nicht kommensurable Verhältnisse bestanden. So vermisst man in der Aufteilung der Fälle ERLANGER's in Gruppen von verschiedener Intensität des Hustens eine Gruppe, die meiner Gruppe I entspricht. Weiter entspricht die Gruppe IV meiner Fälle den Gruppen II—III bei ERLANGER. Dies alles spielt aber gewissermassen keine wichtige Rolle, da die ERLANGER'schen Fälle eine von Gruppe I bis III stetig zunehmende Intensität der Hustenanfälle aufwiesen.

Ein wichtiger Unterschied ist dagegen, dass die Untersuchung ERLANGER's bis zu 7 Jahren alte Kinder umfassen, ich dagegen ausschliesslich Kinder des ersten Lebensjahres untersuchte. Um vergleichbare Verhältnisse zu schaffen, müssen folglich die überjährigen Kinder ERLANGER's ausgeschlossen werden. Hierdurch würde aber die Gruppe I ERLANGER's nur 5 Fälle umfassen — eine Anzahl, die gar zu gering ist um Schlussfolgerungen zu gestatten. Um bessere Ausgangspunkte zu erhalten und die Verhältnisse doch nicht zu sehr zu verrücken, dürfte es angemessen sein, bei einem Vergleich mit

der von mir untersuchten Epidemie Kinder im Alter von 1—2 Jahren in der ERLANGER'schen Epidemie mitzurechnen. Ein Blick auf die so aufgestellte Tabelle VI zeigt denn, dass der von mir nachgewiesene typische Zusammenhang zwischen Spasmophilie und Intensität des Hustens immer in dem ERLANGER'schen Material hervortritt und zwar schärfer als wenn alle Altersklassen mitgerechnet werden.

Tabelle VI.

Gruppe	ERLANGER						WERNSTEDT	
	Anzahl Fälle	0—7 Jahre		Anzahl Fälle	0—2 Jahre		Anzahl Fälle	0—1 Jahre
		davon			davon			davon
		spasmophile	rachitische		spasmophile	rachitische		spasmophile
I	8	1 (12,5 %)	3 (37,4 %)	7	1 (14,2 %)	3 (42,8 %)	33	0 (0 %)
II ^e	20	3 (15 %)	4 (20 %)	18	3 (16,6 %)	3 (16,6 %)	18	2 (11 %)
III a	32	5 (15,6 %)	10 (31,2 %)	26	5 (19,2 %)	7 (26,9 %)	8	3 (38 %)
b		7 (21,9 %)			7 (26,9 %)			
IV							14	8 (58 %)

Noch wichtigere Auskünfte giebt aber die Tabelle mit Rücksicht auf die Frage von der Bedeutung der Rachitis für die Intensität des Hustens. ERLANGER ist zu ihrem Schlusssatz von der entscheidenden Bedeutung der Rachitis für die Schwere des Hustens dadurch gelangt, dass sie einerseits bestimmt hat, wie viele von den, in jeder klinischen Gruppe I—III enthaltenen, Kindern spasmophil sind und andererseits wie viele Prozent von *sämtlichen* Rachitisfällen sich in jeder dieser Gruppe befinden. Selbstverständlich müssen aber, wenn man sich eine Auffassung von der Rolle bilden will, die einerseits die Spasmophilie, andererseits die Rachitis für die Hustenintensität spielt, erst kommensurable Verhältnisse geschaffen werden. Mit anderen Worten, bestimmt man die Anzahl spasmophiler Fälle jeder Gruppe, so kann man auf der anderen Seite nicht die Anzahl der Rachitisfälle jeder Gruppe bei einem Vergleich mit den

spasmophilen Fällen in Verhältniss zu sämtlichen Rachitisfällen der ganzen Epidemie setzen. Die Rachitisfälle müssen freilich auch in Relation zu der Anzahl der in den verschiedenen Gruppen aufgeführten Hustenfälle gebracht werden. Wird in dieser Weise das Verhältniss zwischen Rachitis und der Intensität des Hustens bestimmt, so gelangen wir zu den in der Tabelle VI aufgeführten Ziffern, aus welchen hervorgeht, dass *kein regelmässiger Zusammenhang zwischen Rachitis und der Intensität des Hustens nachgewiesen werden kann*. Am wenigsten kann von irgend einem in dieser Beziehung steigenden Einfluss der Rachitis die Rede sein. Denn Rachitis ist überhaupt in keiner Gruppe so zahlreich repräsentiert, wie in derjenigen Gruppe, wo die Kinder die *gelindesten* Hustenattacken zeigten. Dies führt folglich zu einem Resultat, das demjenigen widerspricht, das ERLANGER selbst aus ihrer Untersuchung gezogen hat. Die einzige Regelmässigkeit, die in dem ERLANGER'schen Untersuchungsmaterial zum Vorschein kommt, ist eine mit der Spasmophiliefrequenz, wenn auch gelinde, so doch konstant, steigende Intensität des Hustens. Das Resultat steht folglich in guter Übereinstimmung mit meinem eigenen Untersuchungsergebnis und stützt dasselbe.

Obgleich ein überzeugter Anhänger der Ansicht, dass die Pertussis eine spezifische Infektionskrankheit ist, habe ich mich nicht von dem Gedanken frei machen können, dass Fälle vorkommen, die nicht genuine Pertussis sind, bei denen wir aber rein klinisch denselben für die Pertussis charakteristischen Symptomenkomplex finden. Insbesondere nach dem Ausfall meiner oben referierten Untersuchungen habe ich mich noch mehr davon überzeugt gefunden, dass ein Teil der klinisch als Pertussis imponierenden Fälle im *Säuglingsalter* nichts weiter sind als eine banale Infektion der oberen Luftwege bei spasmophilen Kindern.

Der eindeutige Beweis für das Vorkommen einer derartigen Pseudopertussis ist aber schwer zu finden.¹ Um die Annahme zu begründen haben wir uns hauptsächlich zweier

¹ DÖBELI hat einen Fall geschildert, der in dieser Beziehung, wenn auch nicht völlig einwandfrei, doch grosse Beachtung verdient.

Wege zu bedienen — dem bakteriologischen und dem epidemiologischen. Beide können uns aber im Stich lassen. Einerseits kann eine bakteriologische Untersuchung — ich gehe hierbei von dem BORDET-GENGOU'schen Bacillus als Pertussisvirus aus — ein negatives Resultat geben, was uns aber nicht zu dem Schluss berechtigt, eine echte Pertussis liege nicht vor. Andererseits ist es oft schwer auf Grund der Auskünfte, die die Krankengeschichte giebt, sicher auszuschliessen, dass eine echte Pertussis vorliegt.

Jahre hindurch habe ich immerfort meine Aufmerksamkeit auf diesen Punkt gerichtet und bin ich mehr wie einmal persönlich davon überzeugt worden, dass ich es nicht mit einer genuinen Pertussis, sondern mit einer Pseudopertussis bei einem spasmophilen Kinde zu tun gehabt habe. In der Regel waren jedoch keine völlig einwandfreien Beweise vorhanden um die Möglichkeit einer genuinen Pertussisinfektion ausschliessen zu können. Folgende zwei Fälle scheinen mir indessen die Forderungen genügend zu erfüllen um einwandfrei Pseudopertussis bei spasmophilen Kindern diagnostizieren zu können.

Fall I. Bei der Aufnahme $24/3$ 1915 5 Monate altes Flaschenkind. Seit einem Monat Spasmus glottidis, zu dem sich in den letzten 14 Tage wiederholt eklamptische Anfälle gesellt hatten. Trotzdem eine antispasmophile Diät eingeführt wurde, trat während den nächstfolgenden Monaten periodenweise Spasmus glottidis, eklamptische Anfälle und Tetanie auf. Die galvanische Nerven-erregbarkeit war erhöht. KÖZ trat in der Regel bei 1—2 MA hervor. Ein kräftiges und zwar ausschliesslich linkseitiges Facialisphenomen war stetig vorhanden. Ich gehe auf Einzelheiten des Journales während dieser Zeit nicht ein, da sie für die hier vorliegende Frage wenig Bedeutung haben. Anfang Juni begann aber das Kind während eines Schnupfens zu husten, wie aus dem folgenden Auszug des Krankenjournals hervorgeht.

$1/6$. Zweimal heute Morgen erwacht. Beide male gehustet und dabei gekeucht. Bei dem Keuchen geraten beide Hände gleichzeitig in typischer Tetaniestellung, die sonst nicht vorhanden ist. Trousseau pos. — $9/6$. Seit wenigen Tagen intensives paroxysmales Husten. Bei den tiefen Inspirationen, die diesem Reizhusten folgen, hört man kurze keuchende Laute. Manchmal wird das Gesicht cyanotisch gefärbt. Die Anfälle sind zum Verwechseln einer echten Pertussis ähnlich. Schnupfen stärker. —

¹⁴/₆. Fortwährend Husten. Der obengenannte pertussisähnliche Husten tritt aber nicht mehr zu Tage. Er war am ausgeprägtesten am ⁹/₆—¹²/₆ im Zusammenhang mit einer gelinden Temperatursteigerung. Auf dem Saal, wo der Knabe liegt, hustet kein anderes Kind. Vor der Aufnahme in diesen Saal lag er aber zwischen zwei Kindern, von denen das eine eine Pneumonie hatte, das andere aber eine Tracheitis mit gewöhnlichem Husten. Pertussis war nicht im Krakenhaus vorhanden gewesen. — ¹⁸/₆. Fortwährend Reizhusten. Seit längerer Zeit weder Convulsionen noch Tetaniekontrakturen. Dagegen tritt noch — aber nur bei den Hustenanfällen — rudimentäres Keuchen hervor. — ²⁵/₆. Erhielt vom ¹⁴/₆—¹⁷/₆ alle Tage 15 gm gewaschene Butter zu der Nahrung (Brustmilch) und vom ¹⁸/₆—²¹/₆ 15 gm Larosan pro Tag. Weder die eine noch die andere Zugabe hatte irgend einen deutlichen Einfluss auf die galvanische Nervenerregbarkeit oder auf die anderen spasmophilen Symptome. Bekommt heute 400 kbcm Kuhmilchmolke nachmittags. — ²⁶/₆. Zwischen 12 und 1 heute Nacht ein freistehender Anfall von Spasmus glottidis. Während der Nacht mehrere kräftigen Anfälle von Glottiskrampf. 6 Uhr morgens ein eklamptischer Anfall. Noch ein schwerer Anfall um 11 Uhr. Später noch ein paar eklamptische Anfälle und eine Menge Glottiskrämpfe. Fac. Phen., das in der letzten Zeit schwach gewesen ist, tritt jetzt äusserst kräftig auf der linken Seite hervor. Dazu kommt ein schwaches Phänomen auf der rechten Seite. Chloral. — ²⁷/₆. Den ganzen Tag ruhig. Nur einige wenige Glottiskrämpfe in Zusammenhang mit dem Husten. — ²⁹/₆. Immerhin schwaches Keuchen, aber nur in Verbindung mit Husten. — ⁴/₇. 1 gm Laktoglobulin und am ⁶/₇ 4 gm Laktalbumin mit der Brustmilch. Keine deutliche Einwirkung auf den spasmophilen Zustand. ⁹/₇. Gestern 400 und heute 200 kbcm eiweissfreie Molke. 6 Uhr morgens, 8 Stunden nach der letzten Plasmamahlzeit, ein deutlicher, wenn auch schwacher Anfall von Spasmus glottidis ohne Verbindung mit dem Husten. — ¹⁰/₇. Während der Nacht 11 schwache Anfälle von Glottiskrampf ohne Verbindung mit Husten. Nachmittags noch ein Anfall. — ¹¹/₇. Während der Nacht ruhig. Morgens zweimal Keuchen. ¹⁴/₇. Bekam ¹²/₇ 2 gm Kuhmilchlaktoglobulin täglich. Kein Keuchen und keine andere Änderung des Zustandes. Der Junge hustet aber immerfort intensiv. — ¹⁷/₇. Gestern und Vorgestern täglich 5 gm Laktalbumin mit der Brustmilch. Keine Spur irgend einer Wirkung. Kein Ziehen. Nur morgens in Zusammenhang mit dem Husten ein unbedeutendes Keuchen. KÖZ zum ersten mal über 5 MA. Fac. Phen. verschwunden. Heute wird wieder eiweissfreies Kuhmilchplasma gegeben. Die letzte Mahlzeit 10 Uhr

nachmittags. 8 Stunden nach der ersten Plasmamahlzeit einigemal auftretendes heiseres inspiratorisches Ziehen. — $18/7$. Während der Nacht mehrmals heiseres Ziehen ohne Verbindung mit Husten. Heute wird wieder eiweissfreie Kuhmilchmolke gegeben. Vormittags kam spontan der eine Anfall nach dem anderen von leichtem Glottiskrampf. Dazwischen häufige Hustenparoxysmen, unter welchen das Kind wiederholt keuchte (vollkommen wie bei typischer Pertussis). Die galvanische Erregbarkeit stark gesteigert. TR ist von 12,8 bis 4,6 MA gesunken. Fac. Phen. wieder pos. und sehr stark. — $22/7$. Beim Husten wird Keuchen gehört, doch nicht bei jedem Hustenparoxysm. — $24/7$. Freistehendes Keuchen wurde während der letzten Tage nicht gehört. Dagegen einigemal Keuchen in Verbindung mit Husten. Hustet jetzt aber weniger als früher. — $31/7$. Die letzten Tage wenig gehustet, nie intensiv und nie in Verbindung mit Keuchen. — $1/8$. Heute wird eiweissfreie Ziegenmilchmolke gegeben. 9 Stunden nach der ersten Molkenmahlzeit ist die galvanische Nervenirregbarkeit von TR > 12,8 bis 4,7 gesteigert. Fac. Phen. wieder pos. Kein freistehendes Keuchen diesen Tag. In Verbindung mit dem Husten aber wiederholtes Keuchen. — $2/8$. Während der Nacht mehrmals erwacht und sogleich gehustet, wobei wiederholt Ziehen und Keuchen aber kein freistehender Glottiskrampf zu beobachten waren. Heute wird wieder eiweissfreie Ziegenmilchmolke gegeben. Nachmittags wiederholtes Ziehen und einigemal typisches Keuchen. Dazu Keuchen in Verbindung mit Husten. — $3/8$. Nachts 9 Anfälle mit Ziehen und mit starkem Keuchen. Später vormittags noch einige Anfälle von Spasmus glottidis. Nachmittags kein freistehender Spasmus glottidis aber mehrmals Glottiskrampf in Verbindung mit Husten. — $6/8$. Kein freistehender Glottiskrampf den letzten Tag. Dagegen zieht das Kind oft tief nach dem Atmen beim Husten und hat auch typisches Keuchen. Hustet jetzt seltener und weniger intensiv. — $9/8$. Gestern eiweissfreie Stutenmilchmolke. Nachts Husten in Verbindung mit tiefem Keuchen. Vormittags einigemal schwaches Ziehen. Während des Tages wieder eiweissfreie Stutenmilchmolke. Nachmittags beim Husten regelmässig gekeucht. Dagegen kein Keuchen ohne Husten. — $10/8$. Eiweissfreie Stutenmilchmolke. Immerhin Keuchen in Verbindung mit Husten, dagegen nicht ohne Husten. — $13/8$. Hustet selten. Bekommt heute 10 gm Molkeneiweiss von Stutenmilch. $14/8$. Einmal Keuchen ohne Husten. In Verbindung mit Husten einigemal Keuchen, bei anderen Gelegenheiten Husten ohne Keuchen. — $15/8$. Keuchen bei einzelnen Hustenparoxysmen. — $17/8$. Hustet fortwährend ein wenig. Dabei weder Keuchen oder Ziehen. — $20/8$. Hustet so gut wie nie. — $1/9$. Während der

letzten 14 Tage normale Zuckungswerte. Sowohl KÖZ als AÖZ > 5 . Kein Fac. Phen. (Doch trat gestern trotz KÖZ und AÖZ > 5 ein deutliches Fac. Phen. auf der linken Seite auf.) Hustet vereinzelt und dabei mit freiem Inspirium. — $^{20}/_9$. (Résumée.) In Verbindung mit Dyspepsie ist in der letzten Zeit wieder kathodische Übererregbarkeit und positives Fac. Phen. aufgetreten. Dann und wann ein schwacher Glottiskrampf. Dazu Husten mit keuchendem Inspirium. — $^{24}/_9$. Wieder sehr schleimige und voluminöse Stühle. Kein freistehendes Keuchen, aber manchmal Keuchen in Verbindung mit Husten. — $^{1}/_{10}$. Stühle jetzt vollkommen gleichmässig, geformt. Hustet selten. Manchmal erschwertes Inspirium, dagegen kein freistehendes Keuchen oder Ziehen. — $^{4}/_{10}$. Die letzte Woche wieder verminderte Erregbarkeit. KÖZ und manchmal auch AÖZ > 5 MA. Fac. Phen. schwächer. Kein Glottiskrampf. Hustet selten und wenig reizend. Sehr selten wird dabei Keuchen gehört. Rachen fortwährend leicht gerötet. Gelinder Schnupfen. — $^{21}/_{10}$. Nach einer neuen Dyspepsie wieder gesteigerte galvanische Erregbarkeit und intensives linkseitiges Fac. Phen. Gestern und heute auch andeutungsweise Fac. Phen. an der rechten Seite. Hustet jetzt wieder mit Keuchen. Auch vereinzelt Keuchen ohne Verbindung mit Husten. — $^{15}/_{11}$. Wieder normale Zuckungswerte mit schwachem linkseitigem Fac. Phen. Fortwährend Reizhusten aber kein Keuchen. — $^{25}/_{11}$. Fortwährend blass und mit schlaffem subkutanen Fettgewebe, aber froh und munter. Immer nur sehr gelinde Rachitis. Die letzten Tage wieder weiche und etwas schleimige Stühle. Öffnungswerte wieder < 5 MA. Hustet immerfort. Gestern erwachte das Kind während der Visite, hustete und zog hierbei kräftig nach Atmen. Entlassen.

Wir haben also ein kleines Kind vor uns, das an lange dauernder Spasmophilie litt, die aber gegen Ende des Spitalsaufenthaltes gebessert wurde. Der Zustand war aber so labil, dass die Symptome dann und wann wieder verschärft zu Tage traten. Während der 5 Monate, welche die Tagesnotizen umfassen, wurde das Kind wiederholt von leichten Affektionen der oberen Luftwege betroffen. Die Einwirkung der wechselnden Intensität des spasmophilen Zustandes auf den Husten ist augenfällig. In den Zeiten, wo die Spasmophilie sich steigerte, sei es aus natürlichen Ursachen oder in Folge Zusatz krampfreizender Stoffe zu der antispasmophilen Nahrung, hat der Husten an Stärke zugenommen. Er hat dabei den paroxys-

malen Charakter, somit das typische Bild eines Keuchstusens angenommen. Es bestand keine Möglichkeit denselben klinisch von Keuchhusten zu unterscheiden.

Sehr interessant war es das Kind bei den Gelegenheiten zu beachten, wenn es nur Molke oder eiweissfreie Molke erhalten hatte. Auch wenn das Husten vorher einen gewöhnlichen Reizhusten geähnelt hatte, so nahm es unter dieser Kost einen völlig keuchhustenähnlichen Charakter an. Es lag folglich in meiner Macht bis zu einem gewissen Grade das klinische Bild zu ändern. Wollte ich den einen Tag das Bild einer Pertussis hervorrufen, hatte ich nur eine zweckmässige Dosis Molke oder eiweissfreie Molke zu geben. Wünschte ich aber das Pertussisbild auszulöschen, so genügte es die Molke aus der Kost wegzunehmen.

Das Kind hustete aber nicht bei der Aufnahme. Der Husten trat erst zwei Monate später auf. Es ist folglich ausgeschlossen, dass das Kind mit Pertussis aufgenommen war. Im Krankenhaus war auch kein Keuchhusten zu dieser Zeit zu beobachten. Ansteckung nach der Aufnahme ist demnach auch ausgeschlossen. Im übrigen lag dieses Kind, wie auch die beiden anderen, von welchen es wahrscheinlich seine Luftwegeinfektion erhalten hatte, ohne irgendwelche Isolierung in einem grossen Krankensaal und kein Keuchhusten trat unter den anderen Kindern im Krankenhaus auf. Es liegt auch offenbar hier keine nur einmalige Affektion vor, denn hustenfreie Perioden wechselten mit Hustenperioden. Da der Keuchhusten Immunität gibt, können alle diese, während 5 Monate auftretende Hustenaffektionen nicht Keuchhusten gewesen sein. Mit Rücksicht auf alle diese Umstände, scheint es mir, als ob hier jeder Gedanke an genuinem Keuchhusten mit Sicherheit ausgeschlossen werden könnte.

Fall II. 12 Monate altes Kind, aufgenommen $\frac{6}{5}$ 1925. Gleichzeitig mit den Geschwistern hat er im Alter von $\frac{1}{2}$ Jahr Pertussis durchgemacht. Nachdem die Pertussis nach 2—3 Monaten zurückgegangen war, hatte das Kind seither bis jetzt keinen Husten gehabt. In den letzten Wochen aber Schnupfen und dann und wann Husten, so dass es blau wurde. Vor einer

Woche bei einer Gelegenheit tonischer Krampf in den Extremitäten. — Gut entwickeltes Kind mit unbedeutender Rachitis. Vereinzelte Rasselgeräusche an den Lungen und geröteter geschwollener Pharynx. Temp. 38,6 [Nach 4 Tagen fieberfrei.] Sehr lebhaftes Fac. Phen. und klinisch beurteilt ein typischer Pertussisanfall bei der Aufnahme in die Klinik. Während des Badens trat ein zweiter von der Wärterin als Pertussis aufgefasster Anfall auf, wobei das Kind blau im Gesicht wurde. Seitdem mehrmals Anfälle wie bei Pertussis. Dazwischen freistehendes Keuchen. KSZ 0,2, KÖZ 2,5, ASZ 1,8, AÖZ 0,8 MA. Kein Trousseau. Das Kind wurde auf gemischte Kost mit 400 kbcm Milch gesetzt und bekam von Anfang an P-Lebertran und 5 gm CaCl_2 sicc. — $\frac{8}{5}$. Keine Hustenanfälle mit Pertussischarakter. Fac. Phen. äusserst schwach angedeutet. KSZ 0,2, KÖZ 4,5, ASZ 1,8, AÖZ 0,8 MA. — $\frac{11}{5}$. Hustet weniger und vereinzelt mit Keuchen. KSZ 2, KÖZ > 5, ASZ 4, AÖZ 3,5. — $\frac{13}{5}$. Die Kalkmedikation seit zwei Tagen ausgesetzt. Der keuchhustenähnliche Husten, der unter der Kalkmedikation allmählich geschwunden war, ist nun wieder zum Vorschein gekommen, wie auch das beinahe verschwundene Fac. Phen. wieder stärker geworden ist. — $\frac{15}{5}$. Das Keuchen hat sich in den letzten Tagen wieder gebessert. KSZ 1,2, KÖZ > 5, ASZ > 5, AÖZ 3,5. Fac. Phen. 0. Heute nur einmal ein gelindes Keuchen beim Husten. $\frac{20}{8}$. Die letzten Tage so gut wie kein Keuchen.

In diesem Falle haben wir es mit einem Kinde zu tun, das gerade wie das erste Kind Hustenanfälle hatte, die zum Verwechseln einer Pertussis glichen. Aber das Kind hatte ein halbes Jahr vorher gleichzeitig mit den Geschwistern Pertussis durchgemacht und die jetzt als Keuchhusten imponierenden Hustenanfälle schwanden durch antispasmophile Behandlung, um wieder hervorzutreten, wenn die Ca-Medikation ausgesetzt wurde. Bald liess der Husten wieder nach wie auch die anderen Zeichen einer spasmophilen Diathese unter der fortgesetzten P-Lebertranbehandlung verschwanden.

Wie bei dem ersten Kinde ist denn auch bei diesem Kinde ein ausgeprägter und typischer Zusammenhang zwischen der Intensität des Hustens und dem Grade der Spasmophilie konstatiert worden. Bei Steigerung der galvanischen Erregbarkeit ist die Hustenintensität gesteigert worden und hat den typischen keuchhustenähnlichen Charakter angenommen. Bei

Gelegenheiten, wo die Erregbarkeit schwächer war, hat der Husten in der Regel den gewöhnlichen Typus gezeigt.

Die anamnestischen Angaben, wie auch die epidemiologischen und klinischen Umstände geben also weder bei dem einen noch bei dem anderen Kinde irgend eine Stütze für die Annahme einer genuinen Pertussis, sprechen im Gegenteil entschieden dagegen. Die beiden Fälle sind deswegen aller Wahrscheinlichkeit nach als eine Art spasmophiler Pseudopertussis aufzufassen.

Ein Fall von sog. Endophlebitis hepatica obliterans.

Von

ERIK BÖTTIGER.

Krankengeschichte.

ANNA GRETA J. 3 Jahre 8 Monate alt. Die Eltern und drei Geschwister sind gesund. Keine Tuberculose, keine venerischen Krankheiten in der Familie. Das Mädchen war früher immer gesund gewesen. Die Eltern erzählen, dass das Mädchen seit zwei Jahren mit Vorliebe Sand gegessen habe.

Sie erkrankte anfangs August 1923 plötzlich, ohne nachweisbare Ursache mit heftigen Erbrechen, das während zwei Tagen die Nahrungszufuhr unmöglich machte. Während dieser Zeit fing der Unterleib an anzuschwellen. Im übrigen hatte sie keine Oedeme. Temperatur afebril. Die Stühle waren nicht geformt.

Sie wurde am 2. 8. 1923 im »Allmänna Barnhuset» aufgenommen, und nach vierzehn Tagen nach der chirurgischen Abteilung der Kronprinsessan Lovisas Vårdanstalt überliefert, und von dort nach weiteren vierzehn Tagen in die medizinische Abteilung transportiert. Während dieser Zeit war sie, abgesehen von zwei Tagen wo sie eine Angina durchmachte, ganz fieberfrei. Sie hatte keinen Ikterus. Der Bauch war von Flüssigkeit stets aufgetrieben und wurde dreimal punktiert. Die entleerte Flüssigkeit war klar, hatte ein spec. Gew. 1,011—1,013 und enthielt 1,5—2 % Albumin. Nach den Punktionen füllte sich der Bauch wieder rasch mit Flüssigkeit.

Zwei Tage vor der Aufnahme in der med. Abteilung wurde das Mädchen plötzlich bewusstlos und hatte klonische Krämpfe in der linken Körperhälfte. Am folgenden Tag hatte sie Fieber (39°), wurde aber nach einem weiteren Tage wieder fieberfrei.

Status 1. 9. 1922. Kleines schlankes Mädchen mit reduziertem Fettpolster und blasser aber nicht ikterischer Hautfarbe.

Die Lippen sind zyanotisch. Sie liegt ganz bewusstlos, der Kopf und die Augen nach rechts gedreht. Ab und zu stellen sich klonische Krämpfe in der linken Körperhälfte ein. *Das Herz und die Lungen* sind ohne Befund.

Der Bauch ist mächtig aufgetrieben, weich und mit gedämpftem Perkussionsschall und deutlichem Fluktuationsgefühl. Der Umfang in der Nabelhöhe ist 55 cm. Die Leber ist vergrößert, reicht in der Mittellinie bis zu einem Quersfinger oberhalb des Nabels. Ihre vordere Fläche ist ganz eben, der untere Rand ist scharf und die Konsistenz fest. Die Milz ist nicht palpabel.

Das Nervensystem. Die Extremitäten der linken Körperhälfte sind, wenn die Krämpfe nachlassen, völlig unbeweglich und schlaff, die der rechten Körperhälfte beweglich und mit normalem Tonus. Der Kopf und die Augen sind nach rechts gedreht. Eine Prüfung der Sensibilität war undurchführbar. Patellar- und Achillesreflexe sind nicht vorhanden. Das BABINSKI'sche Phänomen ist beiderseits positiv. Die Bauchreflexe sind auf der rechten Seite normal, auf der linken fehlend.

Das Blut. Haemoglobin (korr. Authenrieth) 60 %. Rote Blk. 5 mill. Weisse Blk. 7400 (Neutrophile 56 %, Lymphocyten 42 %, Eosinophile 2 %).

Der Blutdruck 90—95 mm. Hg.

Die Wassermann-Reaktion ist negativ. *Pirquet* positiv.

Der Urin. 0 Albumin. 0 reduzierende Substanz. HAMMARSTEN neg.

Während der folgenden Tage kehrte das Bewusstsein langsam zurück, die Krämpfe wurden seltener und der Tonus der gelähmten Muskeln fing an zurückzukehren. Die Bauchreflexe wurden auch auf der linken Seite normal, während die Patellar- und Achillesreflexe immerfort erloschen blieben. Der Bauchumfang vergrößerte sich rasch (von 55 cm. — 62—63,5 cm.) und ein leichtes Oedem der Füße stellte sich ein.

Nach einer Woche konnte das Mädchen die Extremitäten der linken Körperhälfte ein wenig bewegen, und die Beweglichkeit vergrößerte sich immer mehr.

Als die Flüssigkeitsansammlung im Abdomen einen solchen Grad erreicht hatte, dass sie die Respiration erschwerte, wurde nochmals punktiert und 1000 ccm. schwach blutig gefärbte Flüssigkeit abgelassen. Der Aszites bildete sich sehr rasch wieder, so dass der Bauchumfang schon drei Tage nach der Punktion derselbe wie vorher war. Die Punktion wurde noch einmal wiederholt, und 2600 ccm. Flüssigkeit ausgelassen, diesmal ohne Blutbeimischung. Unmittelbar nach den Punktionen wurde der Bauch sorgfältig untersucht, aber abgesehen von der vergrößerten Leber

konnte nichts Pathologisches nachgewiesen werden. Die Milz war niemals palpabel.

Nach einer durch 3 Wochen fortschreitenden Besserung stellte sich wieder plötzlich eine Verschlimmerung ein. Das Mädchen wurde bewusstlos und bekam Krämpfe, diesmal in der rechten Körperhälfte. Ohne dass Bewusstsein wiederzugewinnen starb das Mädchen nach einem Tage, am 29. 9. 1923.

Es handelt sich also hier um ein Mädchen, 3 Jahre alt, das, bis dahin vollständig gesund, mit Erbrechen und mit einem rasch einsetzenden Aszites erkrankt. Die Leber ist stark vergrößert. Ikterus ist nicht vorhanden. Die Bauchflüssigkeit, die mehrmals abgelassen wurde, hat im Anfang einen etwas höheren Eiweissgehalt, nimmt aber bald alle Eigenschaften eines Transudates an. Meeherschweinchen, die mit der Flüssigkeit gespritzt wurden, bekamen keine Tuberculose.

Der Bauch füllt sich nach den Punktionen wieder sehr rasch mit Flüssigkeit. Ein mässiges Oedem der Füße stellt sich ein, wenn der Bauch am stärksten gefüllt ist. Palpatorisch ist, abgesehen von der vergrößerten Leber, im Abdomen nichts Abnormes zu finden. Eine Vergrößerung der Milz ist nicht nachweisbar. Die übrigen inneren Organen sind ebenfalls gesund.

Aus diesen Tatsachen konnte man nur den Schluss ziehen, dass ein Hindernis in den venösen Abflusswegen der Leber vorliegen müsse. Die Natur dieses Hindernisses zu bestimmen war nicht möglich.

Als Komplikation stellten sich später cerebrale Symptome, Bewusstlosigkeit, Krämpfe und Lähmungen ein, und im Anschluss an eine solche Attacke starb das Mädchen. Die cerebralen Symptome setzten plötzlich, unter dem Bilde einer Apoplexie ein. Eine Blutung als Ursache anzunehmen lag fern in Anbetracht des jugendlichen Alters der Patientin, der Abwesenheit einer Blutdruckssteigerung u.s.w. Als Ursache war vielmehr eine Thrombose oder eine Embolie anzunehmen.

Diese Fragen wurden erst durch der Sektion klar gelegt. Aus dem *Sektionsprotokoll* (Dr. REUTERVALL) mag angeführt werden.

Kleines, schlankes Mädchen mit reduziertem Fettpolster. Die allgemeine Hautfarbe ist blass, aber ohne ikterische Färbung. Die sichtbaren Schleimhäute sind auch von blasser Farbe.

Die Thymusdrüse ist klein und grau-roth.

Der Herzbeutel enthält eine geringe Menge klarer Flüssigkeit. Das Endothel ist spiegelnd. Das Herz ist ein wenig grösser als die zusammengeballte Faust der Leiche. Sämtliche Räume sind ein wenig erweitert. Die Klappen und Mündungen sind normal. Foramen Ovale ist offen und lässt eine dünne Sonde durch. Die Herzmuskulatur ist sowohl makro- wie mikroskopisch ohne pathologische Veränderungen.

Die Lungen sind frei und die Pleurablätter spiegeln. Das Parenchym ist überall lufthaltig, in den vorderen Teilen von grau-roter, in den hinteren von dunkelroter Farbe. Die Schnittfläche gibt beim Drücken eine reichliche Menge klarer Flüssigkeit und aus den kleineren Bronchiallumina quellen einzelne schleimig-eitrig-e Pfröpfe hervor.

Die Bauchhöhle enthält etwa 500 ccm. klare Flüssigkeit von hellgelber Farbe. *Das Peritoneum* ist überall glatt und spiegelnd.

Die Schleimhaut des Magens ist mit zahlreichen, kleinen schwarzen Flecken und mit winzigen dunklen Erosionen übersät.

Die Darmwand ist ein wenig aufgelockert, sonst normal.

Die Leber ist ein wenig vergrössert, ihre Konsistenz ist fest und ihre Farbe braunviolett. Die Läppchenzeichnung ist undeutlich durchschimmernd. Die Kapsel ist dünn, nur in der Umgebung des Ligamentum falciforme ein wenig dicker als gewöhnlich. Hier und da sieht man auch leicht erhabene Gebiete, mit einem Netz von blau-roten Zügen, die kleinere Gebiete von gelblich-weisser Farbe umfassen. Die letzten Gebiete sind grösser als die Leberläppchen, bis zu Hanfsamengrösse. Auf der Schnittfläche sieht man teils dunkle braunviolette Gebiete mit umgekehrter Zeichnung (Feine, gelbweisse Pünktchen und Streifen von breiten dunklen Zügen umgeben), teils sich über die Schnittfläche erhebende Gebiete, wo dünne dunkle Züge hellere Gebiete, die grösser als die Acini sind, umfassen. Dort, wo Gebiete von der letzteren Beschaffenheit an die Oberfläche grenzen, entsprechen sie den vorher erwähnten helleren erhabenen Gebieten. Die hellen Gebiete sind besonders nach hinten und im Centrum des rechten und linken Leberlappens localisiert. Im unteren Teil des rechten Lappens mangeln sie völlig.

In den grösseren und in den meisten kleineren Venen der veränderten Gebiete sieht man dunkelrote oder grau-rot gesprenkelte Thromben, welche die Lumina ganz ausfüllen und fest an den verdichteten Gefässwänden anhaften. Die Verfolgung der

Venae hepaticae gegen die *Vena cava inferior* zeigte in den Hauptstämmen derselben hochgradige Wandverdickung, wodurch die Ostien in der *Vena cava* so verengt waren, dass eben nur ein Griffel in sie eingeführt werden konnte. Dabei bestand auch hier eine Thrombose, wodurch das Lumen noch mehr verengt wurde. Etwa 3 cm. caudal von den Ostien der Hauptstämme mündet eine Vene, die von einem Thrombus obturiert ist. Dieser Thrombus reicht mit seinem freien Ende ein Stück weit in die *Vena cava* hinein. Noch weiter abwärts sieht man einige Venen, die frei von Thromben und ohne Wandverdickungen sind.

Die *Gallenblase* und die *Gallenwege* sind normal.

Die *Milz* wiegt 64 gm. ist fest und blaurot (ähnelt einer Staungsmilz bei *Vitium org. cordis*.)

Die *Nieren* sind von gewöhnlicher Grösse. Das Parenchym ist normal. Die Schleimhaut der *Harnblase* ist ein wenig verdickt, leicht zottig und hyperaemisch. Die *Harnleiter* und die *Nierenbecken* sind normal.

Die *Vena portae* ist überall dünnwandig und enthält flüssiges Blut.

Die *Tonsillen* und das übrige *adenoide Gewebe* im Pharynx sind ohne pathologische Veränderungen.

Die *Lymphdrüsen* am Halse sind beiderseits ein wenig vergrössert, graurot und mit feuchter Schnittfläche.

Die *Zunge*, der *Kehlkopf* und die *Lufttröhre* sind normal.

Beim *Eröffnen des Schädels* ist die harte Gehirnhaut stark gespannt, von gewöhnlicher Dicke und in der Umgebung des *Falx cerebri* mit einigen kleinen Blutungen durchsetzt.

Sinus longitudinalis ist von wandfesten Thrombenmassen völlig erfüllt. Die Thromben sind in der vorderen Hälfte von rotbrauner bis gelbbrauner Farbe, in der hinteren Hälfte tief dunkelrot. Im *confluens sinuum* findet man einen kleinen graurot gesprenkelten Thrombus. Im *Sinus transversus* und im *Sinus sigmoideus* beiderseits dunkelrote Thromben, die nur locker an der Wand haften.

Das *Gehirn*. Die *Gyri* sind abgeplattet. Die grösseren Venen der Konvexität sind von dunkelroten bis gelbbraunen Thromben erfüllt. Die Gehirnschubstanz der rechten Hemisphäre ist sowohl vor wie hinter dem *Sulcus centralis* erweicht und von hellbrauner Farbe. Auf der linken Seite findet man hinter der *Fossa Sylvii* eine grössere, tief in die Gehirnschubstanz eindringende frische Blutung. Der *Cortex* ist übrigens von zahlreichen punktförmigen Blutungen durchsetzt. Die Blutgefässe an der Basis des Gehirns sind dünnwandig und enthalten flüssiges Blut.

Wenn man Frontalschnitte durch das Gehirn legt, sieht man

wie die vorher beschriebenen Erweichungsherde und Blutungen sektorförmig in die Gehirnsubstanz eindringen.

Der vierte Ventrikel, Cerebellum, Pons, Medulla oblongata und spinalis sind ohne Veränderungen.

Die Leber, die übrigen Bauchorgane, das Herz, die Lungen, Teile des Gehirns und Lymphdrüsen verschiedener Bezirke des Körpers wurden mikroskopisch untersucht.

Die Leber. Schnitte von den makroskopisch veränderten Gebieten zeigen, dass die Zellen der zentralen Teile der Lobuli zerstört und von gewaltig erweiterten mit Blut gefüllten Kapillaren ersetzt sind. Die periferen Teile sind teils ziemlich gut erhalten, teils streckt sich die Zerstörung bis an das periportale Bindegewebe. Die Venae centrales sind teils mit Blut, teils mit Thromben gefüllt. Die Gallengänge, die Äste der Vena portae und der Arteria hepatica sind ohne Befund.

Wenn man die Schnitte den hinteren Teilen entnimmt und die gröberen Äste der Vena hepatica trifft, findet man dieselben zum grössten Teil mit ganz oder teilweise obturiertem Lumen. Die Einengung der Lumina hängt teils von einer Verdickung der innersten Wandschichten, teils von frischen oder in Organisation begriffenen Thromben ab. Die polsterartigen Verdickungen sind entweder cirkulär oder nur einen Teil der Cirkumferenz umfassend der Intima aufgelagert. Sie bestehen aus einem lockeren Bindegewebe mit in den tiefsten Schichten eingelagerten feinen elastischen Fasern, die sich von der *Elastica interna* abspalten. Die übrigen Schichten der Gefässwand sind normal. Keine Zellinfiltrate sind in den Gefässwänden oder der nächsten Umgebung derselben zu finden. Die dazu kommende Ausfüllung der Gefässlichtungen besteht in den kleineren Gefässen aus frischen, das Lumen ganz obturierenden Thromben. In den gröberen Gefässen sieht man teils ältere in weitgehender Organisation und Rekanalisation begriffene Thromben, teils frische thrombotische Auflagerungen.

Die Thromben wurden auch mit Bakterienfärbungen untersucht, aber keine Bakterien angetroffen. Die Vena portae ist in ihrem ganzen Verlauf dünnwandig und ihre Wandschichten sind ohne Veränderungen.

Bei der mikroskopischen Untersuchung des Gehirnes konnte keine Veränderungen ausser den Thrombosen und Erweichungen nachgewiesen werden. Die Gefässe sind überall dünnwandig und ohne pathologische Veränderungen der Wandschichten.

Fasst man das Resultat der Sektion und der mikroskopischen Untersuchung zusammen, so ergibt sich, dass die Ursache des Cirkulationshindernisses in der Leber eine ausgebreitete Gefässerkrankung und Thrombosierung war. Meist ist es aus dem histologischen Bilde schwer oder sogar unmöglich zu entscheiden, welcher von den beiden Prozessen der primäre ist. In einigen Gefässen mittlerer Grösse findet man doch eine isolierte Gefässerkrankung ohne Zeichen einer Thrombosierung und ich glaube, dass man der Wahrheit am nächsten kommt, wenn man die Gefässerkrankung als das Primäre betrachtet.

Die Gehirnthrombosen sind entweder spontan oder durch eine embolische Verschleppung von thrombotischem Material von der Leber entstanden. Die Thrombenbröckchen sind im letzten Falle von den in der Vena cava flottierenden Thromben abgerissen und durch das offenstehende Foramen ovale in den grossen Kreislauf gelangt und in das Gehirn verschleppt worden. Zeichen einer Gefässerkrankung sind im Gehirn nicht vorhanden.

Über die Ätiologie der Krankheit kann ich in diesem Falle nichts Positives aussprechen. Die Gefässerkrankung als luetisch aufzufassen findet keine Stütze in der klinischen und pathologisch-anatomischen Untersuchung.

Die vorliegende Krankheit wurde zum ersten Mal im Jahre 1899 von CHIARI beschrieben. Er konnte damals drei eigene Fälle mit einer selbständigen Gefässwanderkrankung und nachfolgender Thrombose der gröberen Äste der Vena hepatica vorlegen. In der Literatur hat er sieben Fälle, wo ein Verschluss der Lebervenen bestand, gefunden. Die älteren Fälle sind jedoch nicht zu der von ihm beschriebenen Krankheit zu rechnen. Die Veränderungen sind nämlich sekundär und als Folge pathologischer Prozesse in der Umgebung der Leber (chronische Peritonitiden, Rechtsseitige Pleuritiden, Synechia pericardii mit einer allgemeinen Hyaloseritis und dgl.) entstanden.

Bezüglich der Ätiologie sagt CHIARI, dass die Phlebitis

wahrscheinlich auf syphilitischer Basis entstanden sei, und stützt diese Auffassung auf dem gleichzeitigen Vorkommen anderer Veränderungen, die er als sicher syphilitisch betrachtet. Er sagt jedoch, dass die Haltbarkeit dieser Auffassung weiter geprüft werden müsse.

Die Krankheit ist nachher von verschiedenen Auktoren beschrieben worden, und in der Literatur sind *31 Fälle* zu finden.

Ein näheres Eingehen auf die Literatur ist meines Erachtens nach nicht von nöten, und werde ich im Nachstehenden nur eine kurze Zusammenfassung der wichtigsten Tatsachen geben.

Die Krankheit hat im allgemeinen Individuen jugendlichen oder mittleren Lebensalters betroffen. Sie haben teils lange vorher an unbestimmten Symptomen gelitten, teils sind sie aus voller Gesundheit plötzlich krank geworden, und boten Zeichen einer Störung des Pfortaderkreislaufes dar. Auffallend ist das akute Entstehen eines Ascites. Gelbsucht fehlt meistens, ist in einigen Fällen in geringem Grade vorhanden. Eine sichere Diagnose ist niemals ante mortem gestellt worden, sondern erst die Sektion hat die wahre Natur der Krankheit aufgedeckt. Einige (QUINCKE, KÜHNEL, PRIESEL) haben zwar eine Vermutung, es läge eine Endophlebitis vor, ausgesprochen, ohne sichere Beweise vorlegen zu können. Sind die Gefäßveränderungen das Primäre oder sind sie als durch eine primäre Thrombose bedingt aufzufassen? CHIARI selbst nimmt, wie schon vorher gesagt ist, die erste Alternative an; seiner Auffassung folgen die meisten Autoren¹ (SCHMINKE, HUEBSCHMANN, MEYER, KRAFT), während einige (ISSEL, UMBREIT, SCHÜPPEL) das Gegenteil annehmen. Betreffs der Lokalisation in der Leber wurde früher angenommen, dass die Hauptäste der Vena hepatica und besonders die Einmündungsstellen derselben in der Vena cava inferior der Ort des ersten Anfanges des Prozesses wären. In den letzten Publikationen findet man jedoch Beobachtungen, aus denen hervorgeht, dass auch in

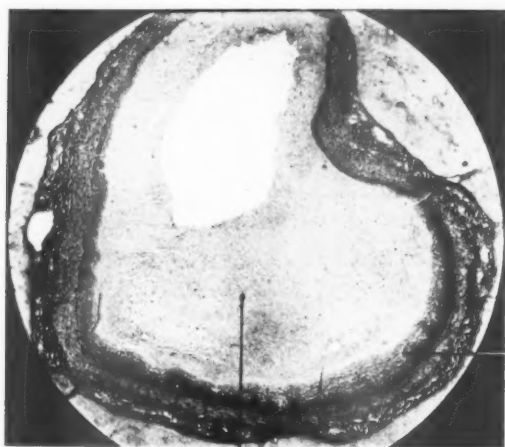
¹ Diese Auffassung wird noch durch die Beobachtung einer selbständigen primären Erkrankung der Pfortader gestützt (SIMMOND's).

den mittelgrossen Venen die Veränderungen ihren Ursprung nehmen können. (HART, KRAFT, MEYER.)

Als Ursache sind die verschiedensten Umstände angeführt worden. KRETZ sieht in der Vena hepatica den Insertionsapparat der Leber und behauptet das durch Zerrungen Intimarrisse entstehen können. Diese Risse sollen dann den Anlass einer produktiven Defektverheilung geben. SCHMINKE schreibt den Strömungsverhältnissen beim Zusammentreffen der Blutströme die Schuld zu. PENKERT, GEE, FABRIS verlegen die Ursache in das foetale Leben und nehmen Anomalien der Einmündungsstellen oder foetale Entzündungen an. Gestützt auf eine positive Wassermann-Reaktion oder auf sonstige Zeichen einer Syphilis nehmen manche Auktoren diese Krankheit als Ursache der Venenerkrankung an (SCHMINKE, MEYER, HUEBSCHMANN), während andere (KRAFT) eine luetische Ätiologie zwar als sehr wahrscheinlich aber doch nicht als die einzig vorkommende betrachten.

Literaturverzeichnis.

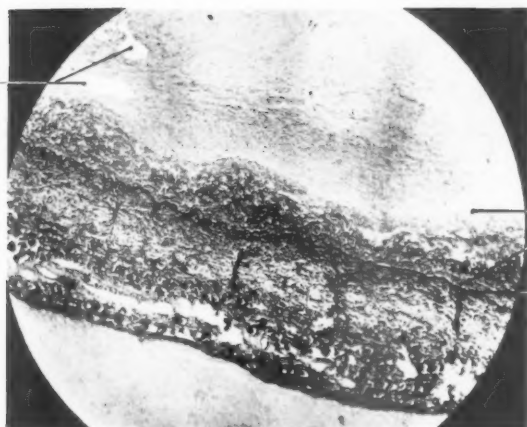
1. BUDD: Krankheiten der Leber. Berlin 1846.
2. CHIARI: Ziegler's Beiträge. Bd. 26. 1899.
3. COHN: Klinik der embolischen Gefässkrankheiten. Berlin 1860.
4. EPPINGER: Prager Med. Woch. 1876. N:o 39, 40.
5. FABRIS: Lavori dell'istituto di anatomia patologica di Torino. 1904.
Ref. Zbl. f. Path. 16, 1905.
6. FREERICH: Klinik der Leberkrankheiten. Braunschweig 1861.
7. GEE: St. Barth. Hospital Reports. VII, 1871.
8. HAINSKI: Ein Fall von Lebervenenobliteration. Göttingen 1884.
9. HART: Virchow's Archiv. Bd. 237. 1922.
10. HESS: Americ. J. of med. Sciences. Bd. 2. 1905.
11. ISSEL: Zbl. f. d. ges. Physiol. und Pathol. des Stoffwechsels. Bd. 9.
1907.
12. KRAFT: Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. Bd. 29. 1923.
13. KRETZ: Lubarsch-Ostertags Ergebnisse 8. 1902.
14. KÜHNEL und PRIESEL: Med. Kl. 1921. N:o 5.
15. LANGE: Ein Fall von Lebervenenobliteration. Kiel 1886.
16. Lichtenstern Prager Med. Woch. 1900. S. 325, 338.



Organisierter Thrombus.

Intimaverdickung.
mit elastischen
Fasern.

Neugebildete
Gefäße.



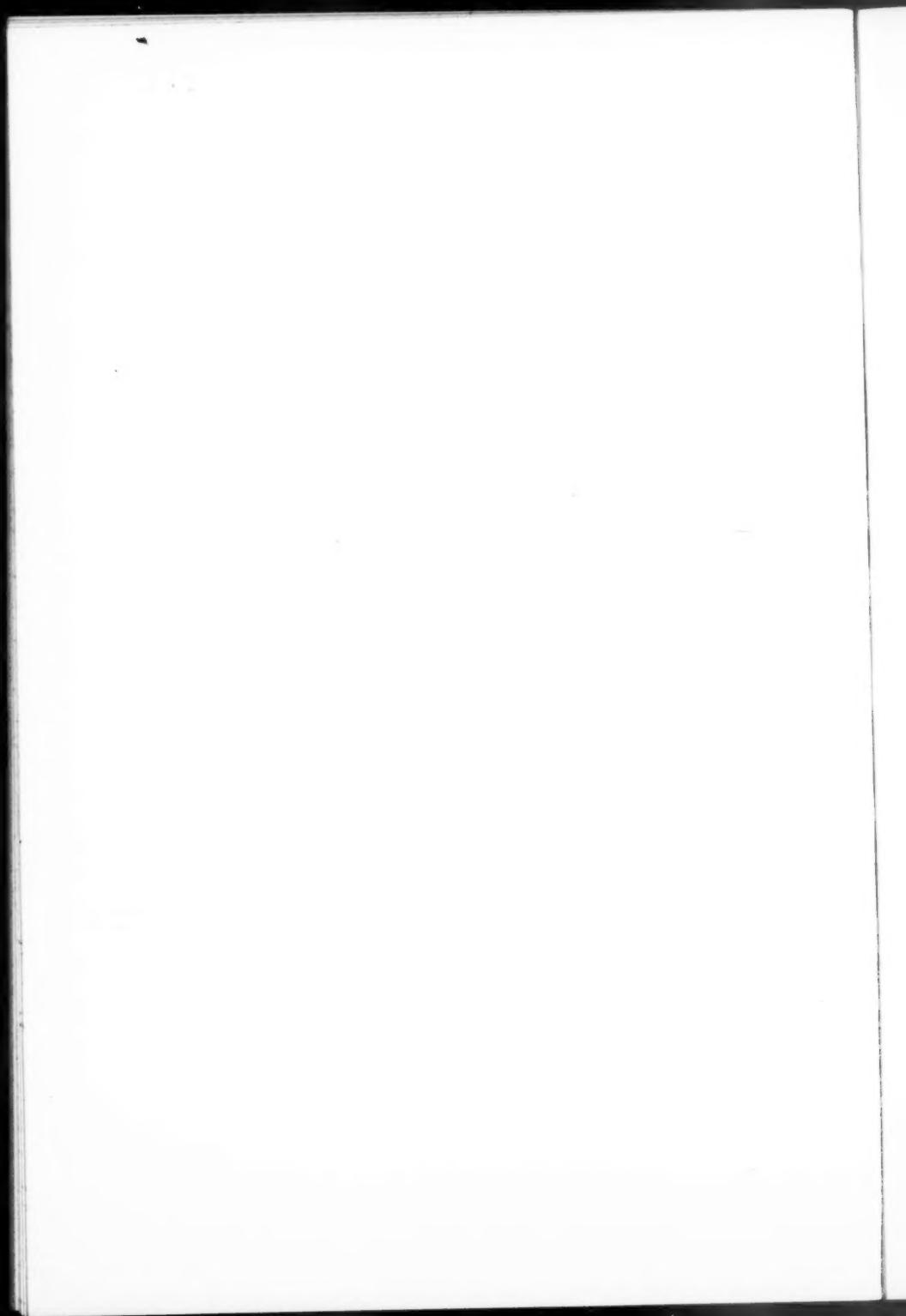
Leberparenchym.

Intimaverdickung.

Elastica interna.

Färbung mit Resorcin-Fuchsin nach WEIGERT.

Böttiger.



17. MEYER, O.: Virchow's Archiv. Bd. 225. 1918.
18. MEYSTRE: Travaux de l'Institut Pathologique de Lausanne. 1904.
S. 39.
19. PENKERT: Virchow's Archiv. Bd. 169. 1902.
20. QUINCKE: Nothnagels spez. Path. u. Therapie. Bd. 18. 1899.
21. ROSENBLATT: Über einen Fall von abnormen Verlauf der Lebervenen.
Würzburg 1867.
22. SCHMINKE: Zbl. f. Pathol. Bd. 25. 1914.
23. SCHÜPPEL: v. Ziemssens Handb. d. spez. Path. u. Therap. Bd. 8.
1880.
24. SIMMONDS: Virchow's Archiv. Bd. 207. 1912.
25. STERNBERG: Verh. d. path. Ges. 1906.
26. THRAU: Über einen Fall von Lebervenen-Thrombose. Kiel 1899.
27. UMBREIT: Virchow's Archiv. Bd. 183. 1906.

FROM THE QUEEN LOUISE CHILDREN'S HOSPITAL. COPENHAGEN.
CHIEF-PHYSICIAN: PROFESSOR S. MONRAD, M. D.

Hypoplasia mandibulae as cause of choking fits in infants.

By

EJNAR LENSTRUP, M. D.

On November 15th 1924 a 6 weeks old infant girl was brought to the out-patient department of the children's hospital in a miserable state due to choking fits. From information volunteered by the mother the child is said to have been born naturally without any artificial help whatsoever and parturition is said to have been neither of long duration nor complicated. Since birth the infant has suffered from respiratory troubles frequently developing into choking fits, more especially should the child for a moment lie flat on its back. The nourishment and sleep of the child has become affected by this state of affairs, it being continually in a state of unrest that increases especially during suckling.

This is furthermore rendered more difficult by the fact that, in addition to the choking fits, a quantity of the milk is not swallowed, but runs out through the nose. The child is bottle-fed, but in spite of the concentration and quantity of milk and water used being well adjusted to the age of the infant, it has constantly lost weight since birth. (Weight at birth 27. 9. 24. 3400 grams; weight on admission 15. 11. 24. 2770 grams).

It is difficult to keep the child warm. Excreta sparse, but otherwise natural.

Diuresis slight.

On admission the child was in an extremely exhausted state, tiny, extraordinarily emaciated with dry, scaly skin and a so greatly reduced turgescence, that everywhere the skin formed large folds. (See fig. 1.) The colour of skin palish-grey, at times cyanotic. Eyes protruding, expression frightened and tortured. The most conspicuous feature is the violent dyspnoea, that is of an inspiratory nature, at each inspiration the soft pliant thorax of the child being observed to form



Fig. 1.

considerable contractions in the lateral regions. (See fig. 2.) The unusually poorly developed lower jaw is likewise conspicuous and this gives to the face a strange bird-like expression (distinctly seen on fig. 1).

On examining *fauces* the cause of the inspiratory dyspnoea is perceived; the tongue is seen to fall backwards against the posterior pharyngeal wall adhering closely to it by suction. If by a pull forwards of the lower jaw one is successful in separating the tongue from the posterior pharyngeal wall, the child is enabled to breathe more freely. The same effect can be obtained by placing the child face downwards. There is a cleft palate stretching from the middle of hard palate backwards through the soft palate with a fairly broad diastasis.

Os hyoideum and cartilago thyreoidea are natural on palpation.

In repose the *thorax* retains to a certain degree the form brought about by the inspiratory contractions.

Steth. pulm. et cord. shows natural conditions.

Abdomen soft, abdominal wall thin and slack; there is no swelling of organs.

Extremities are as already mentioned greatly emaciated



Fig. 2.

with reduced turgescence and undeveloped musculature, otherwise natural.

The child is now put into its cot and placed by means of pillows in a lateral position almost on its face, and by constant attendance night and day it is endeavoured to retain this position in which the child breathes fairly freely. Nevertheless during the first day in hospital some few choking fits were observed e. g. whilst being bathed and when upset.

The matter in question here is thus a morbid state in an infant consisting of violent choking fits, caused by the tongue, on account of deficient development of the lower jaw, failing to take up its normal position in the cavity of the mouth and falling back towards the posterior pharyngeal wall, thus blocking *aditus laryngis*.

The hypoplasia of the lower jaw in an especial degree applies to corpus mandibulae, the arch formed by the lower jaw thus becoming flattened (i. e. the chin unusually slightly prominent), and the distance from the back of the lower jaw to the posterior pharyngeal wall abnormally short. If in similarity to the ESMARCH-HEIBERG manipulation in narcosis the lower jaw is pulled forwards the tongue will be forced forwards into the cavity of the mouth and the air passage to

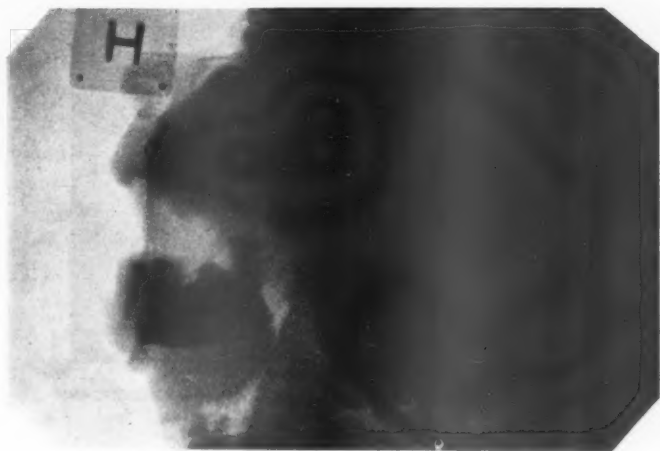


Fig. 3.

the larynx will be free. The same effect is obtained by placing child face downwards when the weight of the tongue pulls it forwards.

A *Röntgen examination* shortly after admission (see fig. 3) shews the conditions very clearly and is described by the *Röntgenologist* (Dr. COLLIN) as follows:

The *Röntgen examination* of the unchristened child P. in respect to the lower jaw demonstrates this to be in a normal developmental stage, but with a conspicuously small corpus mandibulae in proportion to the rami. This is a condition not easy to elucidate on the *Röntgen plate*. The accompany-

ing plate (fig. 3), taken whilst the child was crying, with its mouth open, shews the position of the tongue to be quite unusual, i. e. not in its normal position in the cavity of the mouth, but fallen completely backwards and more especially downwards, resting against the posterior pharyngeal wall and apparently absolutely blocking aditus laryngis.

In the time that followed we were successful without any great difficulty in preventing the recurrence of choking fits



Fig. 4.

and by suitable nourishment with mixture of milk the child thrived excellently.

Nutrition was complicated somewhat by the fact that the child on account of cleft palate could not drink without assistance, but some skill on the part of the nurse also overcame this difficulty.

In order to obtain a quantitative expression for the existing hypoplasia mandibulae the following method was employed: A tape-measure was taken from the margin of the one angulus mandibulae passing across the most prominent point of the chin to the margin of the other angulus mandibulae. In this child the distance was 9 cm., whereas the corresponding measurement in 5 normal children of the same age shewed approximately 12 cm. As the soft parts along

the margin of the jaw play but a minor rôle, one thus obtains a fairly good expression of the degree of the hypoplasia.

As will be observed on the illustration (fig. 4) during the stay in hospital we were successful in getting the child into an excellent state of nutrition and in causing a total disappearance of the choking fits: the child thus being able to lie in a natural position on its back and to be bathed etc. The peculiar bird-like expression it has to a certain extent retained, but scarcely so pronounced as before and the afore-mentioned measurements now shew 11 cm. as against 9 cm. on admission.

The cure was probably accomplished partly by the arch formed by the lower jaw becoming higher by the growth of corpus mandibulae as shown by the measurements, partly by the musculature in and under the tongue, by means of the improved nutrition being enabled to overcome these difficulties and keep the tongue forward in its normal position.

Should it subsequently be possible entirely to close the cleft palate of this child, it would appear that there are good prospects of it obtaining a good functioning of its mouth, both as regards respiration, speech and the taking of nourishment.

Immediately after the admission of the child the chief physician, professor MONRAD recollected that previously children with similar facies morbi had been treated at the hospital, and by means of the card index system used at the hospital for diagnoses, we were quickly able to procure 4 journals, two of which will briefly be communicated in the following. In these cases it is also a question of infant children (1 and 3 weeks old) admitted to hospital on account of violent choking fits.

Case II.

Boy, born 26. 5. 1910.

The child was admitted on 18. 6. 1910 on account of a

deformation of the lower jaw that caused difficulties in swallowing and that many times a day produced violent choking fits with cyanosis, more especially when the child lay on its back.

In the journal is the following report: Tiny, miserable, downy child, very emaciated, with intertrigo, thrush, slack fontanelle, collapsed skull bones and cleft palate. At times very frequent respiration with enormous contractions of thorax. The



Fig. 5.

dyspnoea is removed directly lower jaw is pulled forward. It is the root of the tongue that falls backwards and blocks aditus laryngis.

Heart and lungs normal, remaining examination natural.

Subsequently reported: The afore mentioned deformation seems rather to consist of an aplanation of the anterior part of arcus mandibulae.

This child too recovered during its stay in hospital and was discharged quite free from choking fits. The characteristic form of the lower jaw is seen on the illustration (fig. 5).

Case III.

Boy born 22. 3. 1908.

Admitted 30. 3. 1908 on account of cleft palate and deformation of lower jaw. From the case-history is quoted: Small, poorly, atonic child with pemphigus pustules in scalp and pus in the corners of eyes. Tension of fontanelle normal, sutures broadly spaced. The appearance of the head is dominated by the circumstance that the line of profile of the chin on account of the relative smallness of lower jaw merges midway posteriorly into the hard palate. The soft palate and the posterior part of the hard palate form the seat of a cleft of at least 2 cm. in breadth. As the central part of the corpus of the lower jaw is moved at least 3 cm. closer to fauces than normally, the tip of the tongue reaches scarcely beyond the anterior edge of the cleft palate and the tongue lies most frequently hidden in and above the cleft palate in towards the posterior pharyngeal wall, whereby the air passage is blocked both through mouth and naso-pharynx.

This results in frequent and violent inspiratory contractions of the soft thorax that then assumes quite a chicken-breasted shape.

In this case too by constant careful attention one was successful in getting the child to thrive and in the course of a month the choking fits ceased completely. I have later endeavoured to procure information regarding these two children, but unfortunately without success.

Besides these three cases two more have been observed at Queen Louise Children's Hospital in which the conditions, however, were complicated by other severe deformations for which reason they will not be detailed here.

The congenital deficient development of the lower jaw is a well-known phenomenon described both in pathological anatomy, as for instance, by KAUFMANN and by ASCHOFF, and in surgery where PERTHES communicates a number of observations in his monography on diseases of the jaw in »*Deutsche Chirurgie*» (1907). The state is generally designated as »mi-

krognatia» a designation that is, however, both employed in respect to congenital deficient development (rising to *agnatia* where no distinct lower jaw structure is found) and to acquired deformation, as seen, for instance, as a result of ankylosis of the mandibular joint, both single and double. For the conditions under discussion in the present work, the expression hypoplasia mandibulae seems to be the best and most descriptive, be it a question of poor development of the lower jaw or essentially of corpus mandibulae.

In a work by SHUKOWSKY on stridor congenitus¹ there are 2 facies morbi that appear to have been conceived as cases of stridor congenitus but that absolutely correspond to the choking fits caused by the falling back of the tongue in hypoplasia mandibulae, as described in the preceding paper.

Strange to say SHUKOWSKY seems to lay most stress on the dubious stridor congenitus although he accurately describes the characteristic form of lower jaw, tongue that falls back into pharynx and the choking fits that in the one case are the cause of death.

Cases Nos. 2 and 3 in SHUKOWSKY's article are described as follows:

Zweiter Fall. Im Jahre 1903 beobachtete ich ein Kind, welches im 9. Monat geboren wurde, und 2809 g. bei der Geburt wog.

In der Minute, als es zur Welt kam, wurde bei ihm ein tönendes Inspirium mit einem Übergang bald in einem pfeifenden, bald in einen heiseren Ton, bemerkt. Am zweiten Tage wurde dieses tönende Inspirium noch lauter ausgeprägt, das Atmen war dabei sehr erschwert. Das Inspirium nahm den Charakter eines Schnorchens an.

Beim Untersuchen des Rachens und Schlundes konnte man bemerken eine unbedeutende Spaltung des weichen Gaumens, eine bedeutende Verkürzung des Unterkiefers und eine klein scheinende Zunge, welche in der Mundhöhle nur mit ihrem

¹ W. P. SHUKOWSKY: Zur Ätiologie des Stridor inspiratorius congenitus. Jahrb. f. Kinderheilk. 1911, 73, p. 459.

vorderen Teil zu sehen war. Infolge der mit Asphyxie drohenden beschwerten Atmung wurde eine Operation gemacht, welche darin bestand, dass die Zunge mittelst zweier Fäden, welche von beiden Seiten durchgesteckt waren, nach vorne gezogen wurde, und die Fäden aussen an der Wangen befestigt wurden. Eine Stunde nach der Operation starb das Kind.

Klinische Diagnose: Stridor inspiratorius congenitus. Tod durch Asphyxie infolge Zurücksinkens der Zunge.

Sektion (Prosektor TSCHOSCHIN): Der Unterkiefer ist breit, klein und von vorn nach hinten verkürzt. Die untere Mundhöhle ist klein. Die Zunge ist auch klein; entwickelt ist nur ihre hinterer Teil, welcher sich im Rachen hinter dem gespaltenen Gaumen befand. Andere Anomalien, wie auch Veränderungen in den inneren Organen, wurde nicht gefunden. Thymus ist nicht vergrößert. Atelektase beider Lungen.

Pathologisch-anatomische Diagnose: *Micrognathia*, *Microglossia*, *Palatum fissum*. Tod durch Asphyxie.

Dritter Fall. Micrognathia. Palatum fissum.

Stridor inspiratorius congenitus.

Knabe, Gewicht 3800 g, geboren am 3/12. 1905. Ein ganz dem vorigen ähnliches Pfeifen, hörbar beim Einatmen, darauf lauterer Atem mit lauten, tönendem Inspirium, vom 2. Tage an. Der Mund ist die ganze Zeit offen, das Kind wird nicht blau, kan nicht saugen und macht die ganze Zeit gleichsam Schluckbewegungen.

Am 3. Tage nahm das tönende Inspirium den Charakter eines Schnarchens an, es stellte sich Atemnot, Cyanose ein. Die Zunge wurde mit Hülfe der Chirurgen gezogen, und an die untere Lippe angenäht. Am nächsten Tage wurde die Atemnot geringer; die Cyanose verschwand, der heisere Ton wurde geringer, dann nach einiger Zeit fing die Zunge wieder an, stark nach hinten zurückzusinken, die untere Lippe nach sich ziehend. Dass Rasseln wurde stärker, d. h. das Inspirium wurde wieder stark tönend.

Das Kind wurde von der Mutter nach Hause genommen; sein weiteres Schicksal ist mir unbekannt.

Absolute similarity will be noted to the cases observed at Queen Louise Children's Hospital, viz. deficient development of lower jaw, falling back of tongue in pharynx, »snoring» respiration, dyspnoea, cyanosis, violent choking fits, that in the one case caused death. Likewise the characteristic shape of the lower jaw is described, it being designated as broad and small, shortened in its antero-posterior diameter.

Even if one cannot deny the possibility of there having been a stridor congenitus present in these cases, it, however, seems so unessential, collated with the rest, that one is astonished to find these cases described as examples of stridor congenitus, especially as the p.m. in case II does not even mention the larynx.

The — somewhat drastic — therapy used of pulling the tongue forward by means of sutures or suturing it to the lower jaw is scarcely to be recommended.

It is extremely difficult to decide whether the cleft palate observed in all the cases described is of any significance as regards the facies morbi. It is certainly most probable that the cleft palate is a consequence of the same developmental inhibition that produces hypoplasia of the lower jaw and that its presence is a co-ordinate phenomenon without any independent significance.

As to the cause of such developmental inhibition nothing definite is known.

The prognosis cannot be estimated from so few cases.

Resumé:

3 cases of affection in infants are described, all consisting of violent choking fits caused by a deficient development of the lower jaw, whereby the tongue cannot be kept in its normal position in the cavity of the mouth, but falls back into the pharynx blocking aditus laryngis.

In addition from the literature 2 cases are quoted, des-

cribed by SHUKOWSKY as stridor congenitus, that present absolute similarity with those mentioned.

In the 3 first cases the course is favourable, due to fixing the child in a lateral-face-position whereby the tongue by its own weight falls forward. In one of SHUKOWSKY's cases, death due to asphyxia supervenes.

In all cases cleft palate is found; this, however, is scarcely of significance in the facies morbi.

Beiträge zur Scarlatinafrage.

Erste Mitteilung.¹

Von

I. JUNDELL.

Die nachstehenden Untersuchungen fingen an im März 1922. Zu dieser Zeit und später im Frühling 1922 kamen einige Fälle von Scharlach im Allgemeinen Kinderheime vor, welche für meine Studien verwendet wurden. Ich ging dabei von dem Gedanken aus, dass es für ätiologische Studien über das Scharlachfieber wünschenswert wäre, die Untersuchung so bald nach dem Einsetzen der Erkrankung auszuführen, als es überhaupt mit der Stellung der Diagnose vereinbar wäre. In unserem Kinderheime, wo die Kinder unter stätiger sorgfältiger Beobachtung stehen, konnte ich solche absolut frische Fälle erhalten.

Nachdem ich in früheren Jahren mich schon einige Male davon überzeugt hatte, dass ein Abschneiden kleiner vorspringender Teile der Gaumenmandel im Verlauf des akuten Stadiums des Scharlachs keine bemerkenswerte Phänomene am scharlatinösen Primäraffekt an den Mandeln hervorruft, bat ich Herrn Dr. SYK, den Ohrenarzt unserer Anstalt, an einigen der obengenannten frischen Scarlachfälle im Kinderheime die Tonsillotomie auszuführen und dabei grössere Tonsillarpartien zu extirpieren. Der Eingriff verlief ohne die gering-

¹ Nach einem Vortrage in der Schwed. Ärztgesellschaft am 13/6 1925. Beobachtungsmaterial, welches erst später gesammelt wurde, ist mit feinerem Druck angeführt.

sten klinischen Unannehmlichkeiten und zwar auch ohne bemerkenswerte Beläge an den Schnittflächen. C:a 3 Jahre später erzählte mir Prof. W. BIE, Chefarzt des Seuchenhauses in Kopenhagen, dass AASER vor vielen Jahren ihm erzählt habe, dass er (AASER) die schwersten Fälle von Scharlach mit Tonsillarexstirpation behandelt habe und davon günstigen Einfluss zu sehen geglaubt hatte. AASER hat darüber nichts veröffentlicht und ich erwähne seine Beobachtung nur um zu bestätigen, dass der Eingriff offenbar ohne Unannehmlichkeit verläuft. Dasselbe wurde auch vom ersten Stadtphysikus in Nyköping Dr. K. E. PALMI bestätigt, als er mir im Frühling 1922 frische, vom ihm exstirpierte Scharlachtonsillen vom Seuchenhause in Nyköping verschaffte.

Das so im Frühling 1922 erhaltene Material, sowie ähnliches Material vom Seuchenhause (Blegdamshospital) in Kopenhagen, das mir im December 1924 durch das freundliche Entgegenkommen Prof. BIES zur Verfügung gestellt wurde, wurde folgendermassen untersucht. Die Stücke der Tonsillen wurden zuerst in physiologischer, steriler Kochsalzlösung gewaschen und zwar dadurch, dass jedes Stückchen für sich in 10—15 verschiedenen Kolben mit der sterilen Flüssigkeit geschüttelt wurde. Dies um die an der Oberfläche haftenden Bakterien und das dort befindliche Schleim zu entfernen. Danach wurden Kulturen an die Oberfläche von Blutagarschalen angelegt und zwar teils mit zerkvetschten Partikelchen, die von den oberflächlichen Teilen des Tonsillargewebes, teils mit Partikelchen, die von den tiefen Teilen desselben entnommen waren. Diese Kulturversuche ergaben regelmässig Kulturen von hämolytischen Streptokokken und zwar so weit man sehen konnte in vollständigen oder beinahe vollständigen Reinkulturen. Kolonien, die in vielen Beziehungen typischen, hämolytischen Streptokokkkolonien glichen, bestanden indessen, wie fortgesetzte Prüfungen zeigten, ausnahmsweise aus ganz anderen Bakterienarten. In keinem einzigen der neun Scharlachfälle, die in dieser Weise bakteriologisch untersucht wurden, wurden indessen hämolytische Streptokokken vermisst. Die gesammte Zahl der Fälle, von welchen tonsillektomiertes Material zu meiner Ver-

fügung stand, ist 13. In 4 der Fälle wurden gewaschene Tonsillstückchen auch histologisch untersucht. Ich fand dabei, dass die Epitelfläche der Tonsillen an manchen Strecken ganz oder beinahe ganz frei von Bakterien war, während an anderen Strecken Kokken an der Fläche lagen. Im inneren des Gewebes waren Kokken zu sehen, die entweder als runde Kokken von gewöhnlicher Grösse hervortraten oder als etwas langgestreckte Doppelkokken. Nur ausnahmsweise sah ich gleichsam 2 quer-gestreifte Stäbchen, die nach einander lagen (die letztgenannten Gebilde fasste ich als kurze Ketten von Kokken auf).

In allen Epidemien, die ich bisher untersucht habe (Allgemeines Kinderheim, Stockholm, Frühling 1922, Nyköping, Schweden, Frühling 1922, Kopenhagen, Dezember 1924, Allgemeines Kinderheim, Stockholm, Frühling 1925), haben die Kulturen Kokken ergeben, die grampositiv und hämolytisch waren und die auf feuchten Agarflächen und in Buljong in langen schönen Ketten wuchsen.

Mit dem Tonsillenmaterial, das ich im Frühling 1922 erhielt, habe ich auch folgende Versuche angestellt, bei welchen Dr. H. DAVIDE am bakteriologischen Laboratorium des schwedischen Staates mir behilflich war bei der Darstellung der Filtrate und der Assistentarzt im Kinderheime Dr. NILS MALMBERG bei den Inokulationen. Teile der Tonsillen wurden mit sterilem Sand und steriler physiologischer Kochsalzlösung verrieben. Die so erhaltenen Tonsillemulsionen wurden durch kleine Berkefeldfiltern filtriert. Die Filtrate wurden in vorsichtig steigenden Dosen zu Inokulationen verwandt, wobei die ersten Versuche an Scharlachkranken und mit erhitztem Material und erst später mit unerhitztem Material ausgeführt wurden. Das Ergebnis aller dieser Inokulationen (kutane, intrakutane, subkutane und pharyngeale Inokulationen) blieb indessen ganz negativ. Nur zwei Mal entstanden nach einem halben bis einem Tage rote Flecke um die intrakutane Injektionsstelle; die Flecken hatten eine Querausdehnung von 2—3 Zentimeter und waren verschwunden nach 12—24 Stunden. Negativ fiel auch eine Versuchsserie aus mit Gewebesaft von Blasen, welche mit Kantaridinenpflaster aufgezogen wurden an Haut mit

frischem Scharlacherythem. Aus allen diesen Versuchen zog ich unter anderem den Schluss, dass der Scharlach nicht durch ein ultramikroskopisches Virus verursacht wird. Es schien mir anstatt dessen wahrscheinlich, dass die Krankheit verursacht wird durch solche Kokken, die in den Tonsillarschnitten zu sehen waren und die bei Züchtung als hämolytische Streptokokken hervortraten. Inokulationsversuche mit diesen, event. auch Sepsiserregenden Kokken wollte ich mir doch nicht zumuten.

Im Frühling dieses Jahres habe ich meine Versuche wieder aufgenommen, dies Mal als Ausgangspunkt die neuen amerikanischen Untersuchungen, besonders diejenigen des Ehepaares DICK benutzend. Ich wollte sehen, ob die Kulturen, die ich erhalten hatte, und ihre Filtrate dieselben Eigenschaften zeigten, welche von den DICKS in den Jahren 1923 und 1924 beschrieben wurden, und in erster Hand, ob ich mit diesen Filtraten solche spezifische Kutanreaktionen erhalten konnte, die von den DICKS beschrieben worden sind. In diesen Untersuchungen nahmen der Assistent am hiesigen staatlichen bakteriologischen Laboratorium NILS LÖNBERG und der Assistentarzt im Kinderheime GEORG JACOBSON im grössten Umfange teil.

Für die intrakutane Probe verwendete ich die von den DICKS und von ZINGER (1924) angegebene Methodik, die ja eine Kopie der SCHICK'schen intrakutanen Diphtherieprobe ist. Eine 2—6 Tage alte Kultur in Pferdeserumbuljong von den Scharlachstreptokokken, die ich reingezüchtet hatte, wurde durch Berkefeldfilter filtriert. Das Filtrat wurde titriert vermittelst Serien von Intrakutanproben um die passende Verdünnung für eine deutliche, aber nicht zu starke Kutanreaktion zu finden. Insgesamt habe ich Filtrate von 6 verschiedenen Scharlachstreptokokkulturen geprüft. Die Austitrierung des Toxinhaltes der Filtrate zeigte, dass 0,2 ccm von einer Verdünnung von ein Teil Filtrat auf 100 Teile physiologischer Kochsalzlösung eine passende Dosis für die Intrakutanprobe war, und zwar erhielt ich bemerkenswerter Weise beinahe denselben Wert für alle die 6 Stämme, deren Filtrate (Kulturen

in Pferdeserumbuljong) geprüft wurden; 0,2 ccm von einer Verdünnung 1:1000—1:1500, welche Verdünnungen von DICKS und von ZINGHER benutzt wurden und von ihnen als wünschenswert bezeichnet werden, zeigten sich in meinen Versuchen als zu schwach.

Einer von meinen 6 Scharlachstämmen und zwar einer, der seit dem Frühling 1922 gezüchtet worden war, gab später ein Filtrat, von dem 0,2 ccm von einer Verdünnung 1:600 eine sehr starke und 0,2 ccm einer Verdünnung 1:800 noch eine starke Kutanreaktion gab.

Die DICK'sche Scarlatinakutanreaktion verläuft folgendermassen. Nach 12—24 Stunden sieht man an der Impfstelle (man spritzt intrakutan wie bei der MANTOUX'schen Tuberkulinprobe, gewöhnlich am Vorderarm) einen grösseren oder kleineren, lebhaft geröteten, oft auch geschwellenen, ziemlich scharf begrenzten Fleck. Nicht selten besteht der Fleck aus einer inneren, gesättigt roten Zone und einer äusseren, schwächer roten, rosafarbigten Zone. Meine bisherige Erfahrung hat mich zu folgender Schätzung geleitet. Ein gesättigt roter Fleck von ca. 1 1/2 cm Querdurchmesser ist als eine undeutliche resp. unsichere Reaktion aufzufassen (diese Reaktion wird geeignetermassen mit \pm bezeichnet). Entsteht an der Injektionsstelle nur ein kleines rotes Pünktchen (punktförmige Hämorrhagie an der Einstichsstelle) oder ein roter Fleck kleiner als 1 1/2 cm in Durchmesser, ist die Reaktion als rein negativ zu schätzen (mit — zu bezeichnen). Ein lebhaft roter Fleck, event. mit Schwellung, in Ausdehnung von ca. 2 cm Diameter ist als positiv zu schätzen (mit + zu bezeichnen). Stärkere Reaktionen, rote Flecke, event. mit Infiltration, von 2 1/2 cm Durchmesser oder mehr kommen auch oft vor (sind mit ++ zu bezeichnen).

Bei dieser Probe giebt es, ebenso wie bei der SCHICK'schen Diphtherieprobe, eine unannehmliche Fehlerquelle. Das Kulturfiltrat enthält ausser dem eventuellen Scharlachtoxin auch eine Reihe anderer Stoffe, Bestandteile des Pferdeserums, des Fleischextraktes, des Peptons, ferner Eiweisskörper von den zerfallenden Streptokokken. Alle diese Stoffe können auch

einen Erythem- oder Urticariafleck hervorrufen. Man erhält deshalb oft Reaktionen, die schwer zu bewerten sind. Es ist wie gesagt dieselbe Fehlerquelle, die auch bei der SCHICK'schen Diphtherieprobe vorkommt. SCHICK hat gezeigt, dass diese Fehlerquelle wenigstens oft eliminiert werden kann. Es verhält sich nämlich so, dass das spezifische Diphtherietoxin durch Erhitzen bei 75° während 5 Minuten zerstört wird. Betreffs des Scharlachtoxines geben DICKS und ZINGHER an, dass es zerstört wird durch Erhitzen bei 100° während 1 Stunde. Man führt deshalb die Probe in doppelter Auflage aus, nämlich eine Probe am rechten Vorderarm mit ungekochtem Scharlachstreptokokkenfiltrat und eine Kontrollprobe am linken Vorderarm mit Filtrat, das während 1 Stunde bei 100° erhitzt worden ist. Näheres über die Beurteilung der Reaktionen an den beiden Armen siehe bei ZINGHER (Journ. Amer. Med. Association Bd. 83, 1924).

Tabelle I veranschaulicht nun meine Ergebnisse bei Prüfung von Scharlachkranken und Scharlachkonvaleszenten in den Fällen, wo die Probe nur einmal ausgeführt wurde.

Es handelt sich um insgesamt 77 Scharlachkranke im Alter von weniger als 1 Jahr bis zu 33 Jahren, welche teils im Allgemeinen Kinderheime, teils in Seuchenhäusern in der Nähe oder allenfalls nicht weit von Stockholm (Lidingön, Sundbyberg, Djursholm, Nacka, Södertälje, Uppsala) aufgenommen waren. Von insgesamt 17 Fällen, die am 1.—10. Krankheitstage untersucht wurden, reagierten 6 positiv, 10 negativ und 1 undeutlich. Dass man bei einer Zusammenfassung von 1.—10. Krankheitstage eine Mischung von positiven und negativen Reaktionen erhält, ist ja nicht auffallend. Eigentümlicher ist, dass noch nach dem 10. Krankheitstage, zu welcher Zeit laut DICKS und ZINGHER die grosse Mehrzahl der Scharlachkranken negativ reagieren sollen, von insgesamt 60 untersuchten nicht weniger als 24 positiv reagierten, während 26 negativ und 10 unsicher reagierten. Noch merklicher ist, dass von 12 Fällen, die am 41.—50. Tage nach der Erkrankung untersucht wurden, 7 positiv und nur 5 negativ reagierten. Am 31.—40. Tage wurden 20 Fälle untersucht;

Tage nach der Erkrankung an Scharlach	1-5	6-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80
Reaktion . . .	+	- + + - +	+ + - + +	- + + + +	+ - + + +	+ - + + +	+ - + + +	+ - + + +	- + + + +
77 Fälle . . .	1 2	5 8 1	2 7 4	4 4 4	9 9 2	7 5	1	1	1
	6 + 10 -	1 +		24 +		26 -		10 +	

Tabelle I.

Tage nach der Erkrankung an Scharlach	1-5	6-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80
Reaktion . . .	+	- + + - +	+ + - + +	- + + + +	+ - + + +	+ - + + +	+ - + + +	+ - + + +	- + + + +
98 Fälle . . .	1 8 2	17 2 2	28 1	23 3	6 1	2	1	1	
	1 + 25 -	4 +		2 +		61 -		5 +	

Tabelle II.

Tage nach der Erkrankung an Scharlach	1-5	6-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80
Reaktion . . .	+	- + + - +	+ + - + +	- + + + +	+ - + + +	+ - + + +	+ - + + +	+ - + + +	- + + + +
33 Fälle . . .	3	1 1 2 1	4 6 1	3 8	1 1		1		
	4 + 2 -	2 +		8 +		16 -		1 +	

Tabelle III.

von diesen reagierten 9 noch positiv, während 9 negativ und 2 unsicher reagierten. Wir sehen also, dass die Angabe ZINGHER's, dass schon nach 6 Krankheitstagen nur 16 % und später noch viel weniger positiv reagieren, wenigstens nicht für alle Epidemien gilt.

Eine weit bessere Übereinstimmung mit den Angaben ZINGHER's oder sogar ein schöneres Resultat als ZINGHER's wurde erhalten in einer zweiten Serie von 98 Fällen, die Ende Mai 1925 untersucht wurden, wie dies aus der Tabelle II zu ersehen ist. Hier reagierten von 98 Scharlachkranken bzw. Scharlachkonvaleszenten nur 2 nach dem 5. Krankheitstage positiv.

Eine dritte meiner Serien umfasst 33 Fälle, wo die Kutanreaktion 1—2 Mal im Verlaufe der Scharlachkrankheit bzw. der Konvaleszens wiederholt wurde. Von den insgesamt 33 Fällen zeigten nur 4 den Wechsel einer früher positiven Reaktion in eine später deutlich negative (diese Änderung trat in 3 der Fälle zwischen dem 21.—30. Krankheitstage auf; in einem Falle noch später). Ein Mal, bei einem 9-jährigen Kinde, wurde sogar beobachtet, dass eine früher, am 12. Krankheitstage negative Reaktion, am 35. Krankheitstage im Gegenteil positiv ausfiel. Die in diesem Stück genannten 33 Fälle sind in der Tab. III aufgestellt. Diese Tabelle berücksichtigt indessen nicht die wiederholten Kutanproben, sondern nur die für jeden Kranken erste Probe.

Ich komme jetzt zu der interessantesten meiner Serien. (Siehe Serie A in der Tabelle IV.) Ende Februar 1925 trat eine Scharlachepidemie unter den Rekruten der Marine auf Skeppsholmen in Stockholmen auf. Am 9. März und in den unmittelbar darauf folgenden Tagen wurde die Mannschaft mit der Kutanreaktion geprüft. Es handelte sich um Leute im Alter von 21—25 Jahren und es wurden insgesamt 545 Männer geprüft. Von diesen 545 reagierten 111 = 20,2 % positiv und 353 = 64,8 % negativ. In 81 Fällen = 15 % fiel die Reaktion unsicher aus. Folgende Umstände sind nun bemerkenswert. Von den 111 Fällen, die positiv reagierten und die also laut DICKS und ZINGHER für Scharlach empfänglich sein sollten, hatten 100 Scharlach nicht durchgemacht, 6 hatten diese

Krankheit durchgemacht und 5 wussten nicht, wie es sich damit verhielt. Von den 353, die negativ reagierten und also scharlachimmun sein sollten, hatten 277 Scharlach nicht durchgemacht, während nicht weniger als 64 die Krankheit durchgemacht hatten und 12 darüber unsicher waren, ob sie Scharlach durchgemacht hatten oder nicht. Von den 81 mit unsicherer Reaktion hatten 76 Scharlach nicht durchgemacht, 2 hatten die Krankheit durchgemacht und 3 wussten nicht, wie es sich damit verhielt.

Als die Untersuchung am $\frac{9}{3}$ unter der genannten Mannschaft begann, welche hauptsächlich auf einem alten hölzernen Kriegsschiff, »Vanadis«, verlegt war, waren dort seit Ende Februar schon 30 Scharlachfälle aufgetreten. Nach dem $\frac{9}{3}$ (in der Zeit $\frac{10}{3}$ — $\frac{11}{3}$) traten weitere 23 Scharlachfälle auf. Von diesen 23 Fällen trafen 22 unter denjenigen ein, die wegen der positiven Reaktion als empfänglich angesehen werden konnten; d. h. nicht weniger als 20 % von den positiv reagierenden erkrankten an Scharlach und nur 1 unter den 353, die negativ reagierten. (Man kann vielleicht in diesem Falle an eine fehlerhafte Technik bei der Ausführung der Reaktion denken.)

Später, im Juni 1925, untersuchte ich zusammen mit LÖNBERG und JACOBSON 469 Rekruten am Dalregiment in der Stadt Falun in der Provinz Dalarna. (Siehe Serie B in der Tabelle IV.) Von diesen 469 reagierten 142 positiv, 309 negativ und 18 undeutlich. Von den 142 positiv reagierenden hatten 10 Scharlach durchgemacht und 132 diese Krankheit nicht durchgemacht. Von den 309 negativ reagierenden hatten 52 Scharlach durchgemacht, 257 hatten diese Krankheit nicht durchgemacht. Von den 18 unsicher reagierenden hatte 1 die Krankheit durchgemacht und 17 nicht durchgemacht. Zu bemerken ist, dass in der nächsten Zeit vor der Ausführung der Probe unter dieser Mannschaft 32 Fälle von Scharlach aufgetreten waren; diese Männerzahl ist in die Ziffer 469 nicht einbezogen. Da nach der Ausführung der Kutanreaktion unter dieser Mannschaft ausgedehnte Immunisierungen ausgeführt wurden, werden wir zu diesem Material in einer späteren Mitteilung noch ein Mal zurückkommen.

Weiteres Material für die Beurteilung der Dick'schen Kutanprobe bietet eine Untersuchungsserie an Kindern, die im

Allgemeinen Kinderheime aufgenommen waren. (Siehe Serie E in der Tabelle IV.) Von 92 nicht scharlachkranken Kindern, die meisten im Alter 3—14 Jahren, reagierten 42 positiv, 36 negativ und 14 unsicher. Von den 42 positiv reagierenden hatten 38 Scharlach nicht durchgemacht und 3 durchgemacht, 1 war in dieser Beziehung unsicher. Von den 36, die negativ reagierten, hatten 21 Scharlach nicht durchgemacht und nicht weniger als 14 die Krankheit durchgemacht, 1 war in dieser Beziehung unsicher. Von den 14, die unsicher reagierten, hatten 3 Scharlach durchgemacht, 8 nicht durchgemacht, und über 3 konnte in dieser Beziehung kein deutlicher Bescheid erhalten werden.

Im Juni 1925 wurde 90 andere Kinder im Alter von $1\frac{1}{2}$ —14 Jahren (58 + 32 Kinder, die Serien F und G in der Tabelle IV), die in anderen Anstalten gepflegt wurden (Kinderabteilung des Söderby Tuberkulosekrankenhauses, Hamra Sanatorium für tuberkulöse Kinder und dem gleichen Zweck dienende Sanatorium Dalhem in der Provinz Dalarna) mit der Scharlachkutanprobe geprüft. Von diesen 90 reagierten 26 positiv, 53 negativ und 11 unsicher. Von den 26 positiv reagierenden hatten 2 Scharlach durchgemacht und 24 hatten die Krankheit nicht durchgemacht. Von den 53 negativ reagierenden hatten 18 die Krankheit durchgemacht und 35 nicht durchgemacht. Von den 11 unsicher reagierenden hatten 4 die Krankheit durchgemacht und 7 nicht durchgemacht. In jedem der zuletzt genannten drei Anstalten waren in der nächsten Zeit vor der Untersuchung unter den Kindern recht viele Scharlachfälle aufgetreten. Nach dieser Untersuchung wurden auch hier ausgedehnte Immunisierungsversuche vorgenommen, über welche später berichtet werden wird.

Eine weitere Serie bilden 21 Studenten der Medizin (Serie C, Tabelle IV). Von diesen 21 reagierten 5 positiv, 12 negativ und 4 unsicher. Von den 5 positiv reagierenden hatte keiner Scharlach durchgemacht; von den 12 negativ reagierenden hatten 4 Scharlach durchgemacht; von den 4 unsicher reagierenden hatte 1 Scharlach durchgemacht.

Eine neue Serie, die hinsichtlich der Beschaffenheit des Materials mit der letzt beschriebenen übereinstimmt, ist die folgende,

später untersuchte (Serie D, Tabelle IV). Sie besteht aus 46 Individuen, teils Studenten der Medizin, teils Kinderpflegepersonal im Allgemeinen Kinderheime. Von diesen 46 reagierten 8 positiv, 30 negativ, 8 unsicher. Von den 8 positiv reagierenden hatten 6 Scharlach nicht durchgemacht, 2 waren hierüber nicht sicher unterrichtet. Von den 30, die negativ reagierten, hatten 12 Scharlach durchgemacht und 18 nicht durchgemacht. Von den 8, die unsicher reagierten, hatte 1 Scharlach durchgemacht und 7 nicht durchgemacht.

Das *gesamte* Material von Scharlachranken bzw. Scharlachkonvaleszenten ist in den Tabellen I—III zusammengestellt. Das *gesamte* übrige Material ist in der Tabelle IV zusammengestellt. Diese Tabellen zeigen so deutliche Ausschläge hinsichtlich der Scharlach-Kutanprobe (der Dick'schen Reaktion), dass sicher behauptet werden kann, dass *diese Probe eine spezifische Bedeutung hat*. Gleichzeitig zeigen aber diese Tabellen, dass hier Verhältnisse vorliegen, die noch undurchsichtlich sind.

Über eine besondere Unsicherheit bei dieser Reaktion giebt die Tabelle IV auch deutlichen Aufschluss. Diese Unsicherheit beruht auf die Metodik und hängt vielleicht mit der Schwierigkeit zusammen, hinreichend stark toxische Filtrate darzustellen. In dem ganzen obenstehenden Material wurden alle Kutanproben mit Filtrat von einer und derselben Kultur ausgeführt. Diese selbe Kultur gab Anfangs ein Filtrat, von welchem eine Menge von 0,2 ccm von einer Verdünnung 1:100 benutzt werden musste um eine deutliche Kutanreaktion zu erzeugen. Diese Verdünnung musste auch benutzt werden für alle Filtrate, die ich in Vorprüfungen untersuchte und die von 6 verschiedenen Scharlachstämmen herrührten. Später aber gab eine dieser Kulturen ohne irgend welche nachweisbare Ursache ein Filtrat von dem 0,2 ccm von einer Verdünnung 1:800 hinreichend war um starke positive Reaktionen zu erzeugen. Für den späteren Teil meiner Untersuchung, die Serien B, D, F und G umfassend (Siehe Tabelle IV) und ausgeführt in Juni 1925, wurde ausschliesslich dies stärkere Filtrat verwendet.

Die Tabelle IV kann nun so gedeutet werden, dass stärkere

Filtrate wenigstens oft überlegen sind. Die Überlegenheit wäre besonders aus einem Vergleich zwischen der Serien A und B zu ersehen. Diese Überlegenheit würde erstens dadurch zum Vorschein kommen, dass mit dem hochtoxischen Filtrat die Zahl der undeutlichen Reaktionen stark verringert wird. Aber auch darin — was aus der Tabelle nicht zu ersehen ist — dass man bei Verwendung eines stärkeren Filtrates sehr selten darüber in Zweifel kommt, wann eine Reaktion unsicher ist oder nicht. Es verhielt sich nämlich so, dass die Grössenunterschiede zwischen den unsicheren und den positiven Reaktionen gut ausgesprochen waren in denjenigen Serien, wo wenig unsichere Reaktionen verzeichnet wurden. In solchen Serien dagegen, wo viele unsichere Reaktionen (viele \pm Zeichen) vorhanden waren, war man sehr oft in Zweifel darüber, ob eine Reaktion als positiv oder als unsicher bezeichnet werden sollte; denn in solchen Serien waren die Grössenunterschiede zwischen den unsicheren und den positiven Reaktionen vollkommen fließend wegen des Vorhandenseins aller möglichen Übergangswerte in der Grösse der unsicheren und der positiven Reaktionen. In Serien der letztgenannten Art wird deshalb die Beurteilung mehr subjektiv als in Serien mit wenig unsicheren Reaktionen.

Wenn nun eine und dieselbe Kultur so plötzlich und launenhaft Toxinlösungen von so verschiedener Stärke erzeugen kann, so können wir leicht erraten, wie wechselnd die Ergebnisse werden sein können an verschiedenen Stellen, mit verschiedenen Kulturen, zu verschiedenen Zeiten und mit Toxinlösungen verschiedenen Alters. Welche Bedeutung schon das Alter des Filtrates haben kann, geht daraus hervor, dass das obengenannte Filtrat, welches frisch in der Verdünnung 1:800 ausgeprägte Kutanreaktionen gab, wenn es in der Menge von 0,2 ccm eingespritzt wurde, cirka 2 Monate später erst in der Verdünnung 1:150 ebenso starke Reaktionen gab, wenn es in derselben Menge eingespritzt wurde.

Einige Versuche, das Scharlachtoxin dadurch zu neutralisieren, dass es mit Serum von Individuen gemischt wurde, die negative Kutanreaktion zeigten und die entweder kurz oder eine lange Reihe von Jahren vorher — 8 Wochen bzw.

4 Monate bzw. 27 Jahre vorher — Scharlach durchgemacht hatten, fielen sehr wechselnd aus. Injiziert wurde eine Mischung 0,1 ccm Toxinverdünnung und 0,1 ccm Serum. Vor der Injektion war die Mischung 1 Stunde bei 37° aufbewahrt. Die genannte Toxinmenge war halb so stark verdünnt wie die sonst für die Kutanprobe verwendete Toxinverdünnung. 0,1 ccm Toxinverdünnung in der Mischung Toxin-Serum enthielt also ebensoviel Toxin wie 0,2 ccm von derjenigen Toxinverdünnung, die zur Kutanprobe verwendet werden pflegte. Mit der beschriebenen Toxin-Serummischung wurden 11 positiv reagierende Personen geprüft. Ein deutliches Resultat und in deutlicher Unterschied unter den Seren trat nicht hervor. Jedes der 3 Seren gab ein Mal eine negative Reaktion bei 1 Individuum, während dasselbe Serum in derselben Mischung mit Toxin bei 2 bzw. 2 und 4 anderen Individuen positive oder undeutliche Reaktion hervortreten liess.

Zuletzt sollen noch einige Versuche erwähnt werden, die in der Absicht angestellt wurden um nachweisen zu können, ob auch andere Streptokokken als Scharlachstreptokokken im Stande sind, Toxine zu erzeugen, die dem Scharlachstreptokokkentoxin eventuell so ähnlich sind, dass man von einer Spezifität des letzteren nicht reden könne. 7 verschiedene Stämme von hämolytischen Streptokokken wurden von LÖNBERG, JACOBSON und mir gezüchtet und deren Toxine an insgesamt 44 Personen geprüft. Die Stämme stammten von Kranken, die an Diphtherie bzw. Angina litten. Von den 44 Personen, die mit Toxinen von einem oder mehreren dieser Stämme geprüft wurden, reagierten 41 negativ, 2 undeutlich und 1 (mit dem Toxin eines Stammes) positiv. Zahlreiche ähnliche Versuche sind natürlicherweise von Nöten. Solche Versuche können, wie ZINGER sag, für die Differentialdiagnose verschiedener Streptokokkenstämme Bedeutung haben.

Studies on Calcium Dialysis from Cow Milk and Human Milk.

By

YNGVE ZOTTERMAN.

Several authors in the last few years have called attention to the importance of the reaction of the intestinal content for the absorption of calcium. From investigations on the distribution of calcium and phosphorus in urine and feces of infants and from metabolic investigations on animals TELFER (1) has called attention to the important role which the secretion of hydrochloric acid plays in the absorption of calcium. The calcium of the milk appears for the most part suspended as insoluble calcium phosphates and in organic compounds. Under the action of the hydrochloric acid produced in the stomach this bound calcium now is liberated and made absorbable. The gastric contents is, however, soon neutralized by the alkaline secretion of the intestines and TELFER therefore points out that the free absorption of calcium is limited chiefly to a comparatively small portion of the upper part of the intestinal tract while still in acid solution.

As therefore anacidity or hypacidity can give rise to a defective absorption of calcium. On the other hand we know from investigations by ZUCKER, JOHNSON and BARNETT (2) that a high potential alkalinity of the food can cause a defectful absorption of calcium. They have shown that a diet on which rats developed normally could be converted into a rickets-

producing one by the addition of 2 per cent. sodium carbonate. When therefore an increase of the alkalinity of the diet can cause the origin of rickets one is immediately compelled to make a comparison between cow and human milk from this point of view. Cow milk contains a considerable, greater amount of buffer substances than human milk and it is therefore in a high degree more potentially alkaline. This difference then could possibly explain the fact that infants fed on cow milk are more prone to rickets than breast-fed ones.

From this point of view we have made some observations on the buffer contents of cow and human milk and some researches to show the effect of the addition of hydrochloric acid to the milk with respect to the amount of soluble calcium.

The Reaction of Cow and Human Milk.

In order to keep the milk as sterile as possible, i. e. to avoid any rapid acid fermentation of the milk, about one liter of milk was drawn from the dugs of the cow and then the rest was milked direct into a sterilized glass bottle. The H ion concentration was then determined electrometrically within 3 hours. The examination of 10 different samples of cow milk showed a p_H varying between 6,67 and 6,60. The titration-curve was then made up by adding N/10 HCl in varying amounts. A typical titration-curve for cow milk is given in fig. 1.

Human milk was obtained from two nurses in the General Hospital for Children, Stockholm. The milk was collected as sterile as possible and the hydrogen ion concentration was determined in the way described above as soon as possible. In six samples the p_H varied between 7,05 and 6,80. A typical titration-curve will be found in fig. 2.

By a comparison between fig. 1 and fig. 2 the great difference in buffer reaction is shown clearly. Now the buffer substances chiefly consist of proteins and phosphates. Cow milk and human milk contain phosphorus in a proportion of

6,7:1. Recently LENSTRUP (3) has shown that the phosphate phosphorus of cow milk amount to 70 per cent. of the total phosphorus, while in human milk to only 36 per cent. Thus cow milk contains 13,1 times as many phosphates as human milk. This fact gives a very good explanation of the high buffer value found for cow milk.

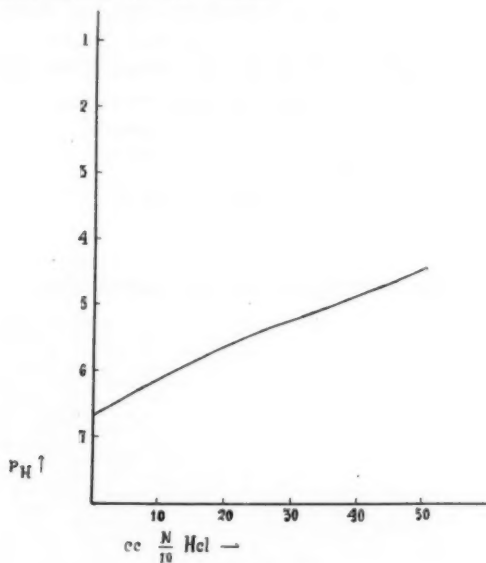


Fig. 1.

Determination of soluble Calcium.

In order to test the effect of the addition of various amounts of HCl to cow and human milk on the content of soluble calcium, we have made several series of dialysis. For this purpose we made collodium capsules holding about 200 cc. according to the method described by SÖRENSEN and CHRISTIANSEN. We tested different times of drying and different numbers of castings and we found that capsules made by four castings with 10 min. interval and an afterdrying of 1 hour

served very well. These capsules afforded a rather rapid dialysis of calcium but did not transmit any proteins of the milk. The dialysate was proved not to give any protein reaction.

In such a capsule 100 cc. milk was pipetted off and 50 cc. HCl in varying concentrations were added. The capsule was then put into a receptacle containing 200 cc. of distilled water.

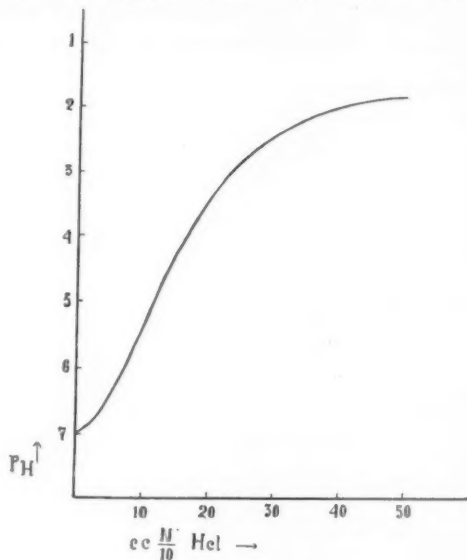


Fig. 2.

This was then put into a water bath of 37° and was left standing there for exactly 3 hours. Then the dialysate was washed into a portland bowl, was evaporated on a water bath to small volume, washed into a platinum capsule, dried and carefully ignited and completely ashed. 2 cc. of strong HCl were then added, the platinum capsule gently heated about 10 minutes. The contents were then diluted with 5 cc. of dist. water and washed into a small glass beaker. Ammonia was added till the solution was alkaline. Sufficient acetic acid was now added to make the solution distinctly acid and

5 cc. of a 2 per cent. solution of ammonium oxalate were now added and the solution boiled and set over night. Next day the precipitate was collected on a Jena microfilter thoroughly washed and was then the precipitate dissolved by 25 cc. of hot 25 per cent. sulphuric acid and the solution was titrated at a temperature of 70° C. with N/100 potassium permanganate.

We have made several controls to convince ourselves that this method does not involve any losses. The use of the micro-

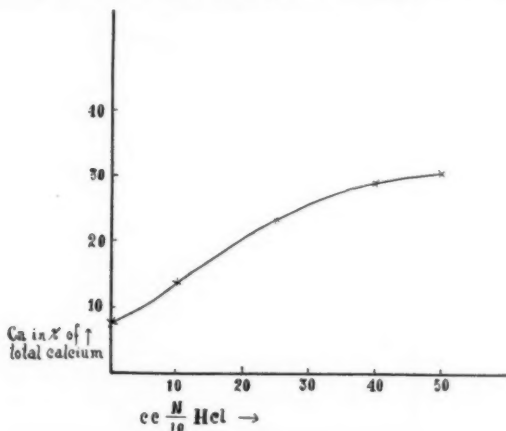


Fig. 3.

filter implies a considerable gain of time as compared with the usual centrifugal method.

In every series of dialysis we started with the dialysis of 100 cc. of milk and 50 cc. of water and then dialyses of 100 cc. of milk and 50 cc. of HCl in increasing concentrations were performed. As in every series we made the dialysis in the same capsule with a constant amount of inner fluid and outer fluid, at constant temperature and in constant time, we consider that we can compare the results as relative measures of the effect of adding HCl in varying concentrations to the milk on the dialysis of calcium.

The determination of the total amount of calcium in the

milk was always carried out in double test on 5 cc. milk according to the method described above.

In fig. 3 an example of a typical series of dialysis on cow milk is given. As the curve indicates, the amount of calcium in the dialysate increases with the increasing HCl concentration and the calcium dialysis seems to reach its maximum at an addition of 50 per cent. of N/10 HCl. In fig. 4 a series of dialyses on human milk is graphically reproduced. Here

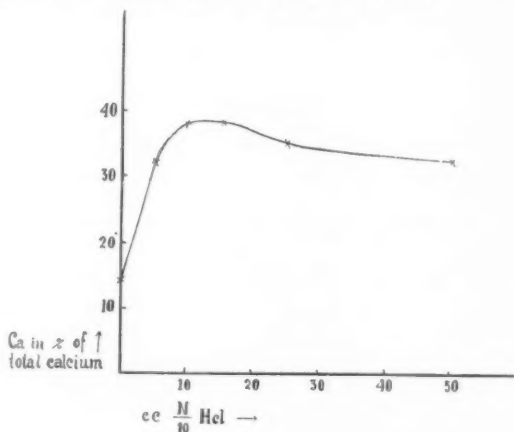


Fig. 4.

we reach a maximum of calcium dialysis already at an addition of only 10—15 per cent. N/10 HCl and then at a further addition of HCl the amount of calcium dialysed slightly decreases. We have not been able to find any satisfactory explanation, as yet, for this fact.

In fig. 5 we have compared the results of these two series of dialysis. The abscissa indicates the hydrogen concentration of the milk in p_H and the ordinate the dialysed calcium in per cent. of the total amount of calcium in the milk. It appears from this figure that we get the maximum of calcium dialysis both in cow milk and in human milk at an hydrogen concentration of about p_H 4.6 which is very significant as this

H-ion concentration corresponds to the isoelectric point of the casein.

Discussion.

On account of its rich contents of buffer substances cow milk requires an addition of about 50 per cent. N/10 HCl if we are to get a maximum of calcium dissociation, while this is reached already at addition of 10–15 per cent. N/10 HCl

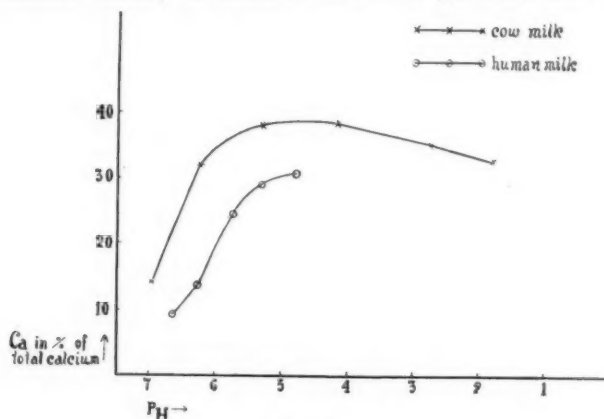


Fig. 5.

to human milk. This fact obviously plays an important part from a physiological point of view.

It is a well-known fact that the stomach of healthy infants is emptied about 2 hours after an abundant meal of human milk; after a similar meal of cow milk not until 3–4 hours. This shows plainly the effect of the higher degree of buffer substances in cow milk. Thus the ventricle of infants fed on cow milk is subject to a strain with respect to its secretion of HCl which according to our estimate, is 4–5 times greater than that of a breast-fed infant. Hence a cow milk diet may cause a disturbance in the general acid-base balance of the body as MARTHA R. JONES (4) has pointed out in a paper

which arrived from America as we had completed our research. According to this theory this author with very favourable effect has tried the effect of HCl treatment in three cases of rickets.

Finally we conclude that the great difference in buffer value between cow and human milk is of very wide importance and must be taken into account in making up artificial diets for infants.

References.

1. TELFER, S. V. Quaternary Journ. of Med. 1924. XVII, 67.
2. ZUCKER, JOHNSON and BARNETT. Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 1922-23. XX, 30.
3. LENSTRUP, EJNAR. Undersogelser over fosforindholdet i kvindemælk og komælk. Copenhagen 1924.
4. JONES, MARTHA R. Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 1924. XXI, 199-202.

FROM THE CHILDREN'S CLINIC OF KAROLINSKA INSTITUTET, ALL-
MÄNNA BARNHUSET, STOCKHOLM. DIRECTOR: PROFESSOR I. JUNDELL.

The fat-absorption and the calcium metabolism of prematurely born infants.

**Being a contribution to the knowledge of the pathogenesis of
rachitis in those infants.**

By

GRETA MUHL, M. D., Stockholm.

In studying the problem of the pathogenesis of rachitis in prematurely born infants, knowledge of calcium metabolism of these infants will be found to be of great value. Until quite recently there existed only two investigations on this subject, those of SCHLOSSMAN¹ and BIRK-ORGLER². In the one-month-old infant studied by SCHLOSSMAN the retention was higher than in the majority of the full-term infants examined, being 0,168 grammes per day; but this infant received milk which was unusually rich in calcium. In the four and half months old infant studied by BIRK-ORGLER the retention in relation to age and weight was somewhat low, 0,071 per day; but that infant had been fed artificially during the first three months. Neither of these cases therefore can be considered to be entirely in accordance with normal physiological conditions.

In 1922 HAMILTON³ published an extensive investigation of the calcium and phosphorus metabolism of four prematurely

¹ Archiv f. Kinderheilkunde 40: 1, 1905.

² Monatsschr. f. Kinderheilk. 9: 544, 1910.

³ Acta paediatrica. Vol. II: 1, 1922.

born infants which he studied in a series of periods (the calcium metabolism in 11 periods and the phosphorus metabolism in 7). In regard to the calcium metabolism the result he obtained was that the retention of that substance in almost all the periods was considerably lower than in full-term breast-fed infants, and was particularly low during the first two months. HAMILTON considers that this low retention is due to a tendency to acidosis in prematurely born infants, resulting in the consumption of a larger amount of calcium in the internal metabolism and the consequent retention of a smaller amount. In a previous paper¹ I have criticized this view of HAMILTON, and on the basis of my own investigations of the calcium metabolism of breast-fed infants — which show that the nature of the stools plays a decisive part in the retention of the calcium — I have pointed out that the low retention was probably due to the fact that all the infants studied had dyspeptic stools. Now if such stools are of regular occurrence in prematures, HAMILTON's results would be merely an expression of the normal calcium metabolism of those infants. If, however, they were due merely to accidental circumstances — for example the method of experiment or a very rich diet, a question which I shall revert to in the sequel — it is probable that the results would have been different under more normal conditions. YLPPÖ, who had thoroughly studied prematurely born infants, states in his monography on the subject that the stools of these infants were often those pasty »breast-milk stools» which are seldom seen in full-term infants. The subjects of my investigation were five infants who had been successively admitted to the Maternity Home in Stockholm, and which had been selected only with a view to their healthy condition. During the period of my investigation two of these infants had »typical breast-milkstools». The remaining three had somewhat dyspeptic stools, but the amount of solid feces which these infants excreted per day was considerably less than in HAMILTON's infants. Thus the problem of the calcium metabolism of prematurely born in-

¹ Acta paediatrica, Vol. II (Supplement) 1924.

fants must be considered to be still unsolved. As this question is of great interest with respect to the origin of rachitis in these children, I have considered it desirable to take it up for renewed investigation. In view of the common occurrence of rachitis in prematurely born infants, one may reckon with the probability that serial investigations of several of such children will afford an opportunity, at any rate in some cases, of examining the metabolism before and after the appearance of that disease and during its progress. In three out of my five cases I was in fact enabled to make such studies during the development of the rachitic symptoms.

It is the prevalent view that the fat-absorption of prematurely born infants is low. Thus YLPPÖ¹ supposes that large amounts of fats in the intestines of prematures prevent the absorption of calcium by the formation of insoluble calcium soaps. Also HAMILTON considers that the amounts of fat absorbed by prematures are as a rule comparatively small. This view is based, apart from the appearance of the stools, merely on two investigations made by RUBNER-LANGSTEIN.² Out of their two cases one showed a very low fat-absorption, 39%, whereas in the other case the absorption was reduced only in a moderate degree, 85%. In these experiments no determination was made of the content of soaps. As our knowledge of the fat-absorption and the composition of the feces fat in prematurely born infants is thus extremely imperfect, it seemed to me desirable that this gap also should be filled up. In all my cases I studied the fat-absorption concurrently with the calcium metabolism.

My investigations were thus concerned with the calcium metabolism and the fat-absorption of five healthy breast-fed prematures, who were examined for 10 normal periods. The same experiment was repeated for a further period with each of two children, but with the addition of a calcium salt, CaCl_2 . It is in fact of great interest, from a prophylactic and therapeutic point of view, to ascertain whether it is possible

¹ Zeitschr. f. Kinderheilk. 24:1, 1919.

² Arch. f. Anat. u. Physiolog., physiol. Abt. 39:39, 1915.

to bring about an increased retention of calcium by increasing the supply. Such tests were also made by HAMILTON in two of his cases.

Technic.

The technic was the same as is described in my above mentioned paper.¹ The periods as a general rule were five days. The infants' state of health during the experiments was perfectly satisfactory. The infants received the minimum quantity of food necessary for normal growth. The infants were kept warm with hot-water bottles. Before the commencement of the actual experiment, the required number of hot-water bottles was ascertained by repeated measurements of temperature, so as to avoid having to take the temperature too often during experimental period. For I had found that in such small infants the insertion of the thermometer often gave rise to a mucous discharge.

The food given was a mixture of milk from several wet-nurses. The analysis of the amount of fat and calcium will be found in table 1.

Tab. 1.

Calcium and fat content of the milk.

(Grams in 1 000 c. c.)

	Fat gr.	CaO gr.
Fall 1, Per. I	32,7	0,440
" " II	33,4	0,440
" 2, " I	33,6	0,488
" " II	35,6	0,384
" " III	31,1	0,392
" 3, " I	33,6	0,404
" " II	31,7	0,420
" " III ²	31,7	0,404
" 4, " I	28,9	0,440
" " II	31,4	0,432
" " III ³	30,7	0,88 ³
" 5, " I	31,0	0,392

¹ Acta paediatrica Vol. II (Supplement), 1924.

² Calcium medication.

³ Calcium medication, calcium added to the milk.

The fat in the milk was determined by the method of GERBER; the fat of the feces by that of MÜLLER-BRUGSCH.

The determinations of calcium were made by the method of McCrudden.

Report of cases.

Case 1. Olov G. Fig. 1.

The infant was born Febr. 3, 1924 at the Southern Obstetric Clinic (Södra Barnbördshuset) in Stockholm, four weeks

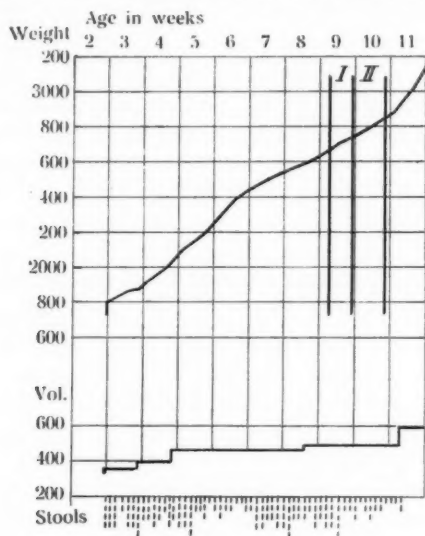


Fig. 1.

before full term. Birth weight 1950 g., length 44.5 c. Admitted to the Maternity Home (Allmänna Barnhuset) Febr. 16. Physical examination on admission: Icterus neonat., otherwise negative. It was nourished exclusively with breast milk and developed very well. The metabolism was studied April 1—April 12 during two periods, immediately following each other; no signs of rachitis were then noted. May 5. Acute pulmonary inflammation. May 12 Erysipelas. May 15. The infant died. Symptoms of rickets did never appear. A post-mortem examination was not made.

Period I.

April 1—April 5 (four days).

Age at beginning of period 2 months.
 Weight at beginning of period 2 660 g.
 » » end » » 2 750 g.
 Gain in weight 90 g.
 Average gain per day 22,5 g.
 Food: breast milk
 In 4 days 1 859 c. c.
 Average daily 465 »
 Fat content of the milk 3,1—3,4 %.
 Urine acid-alkaline.
 In 4 days 970 c. c.
 Average daily 242,5 »
 Feces: 1st day 4 stools, soft—normal, yellow, of acid reaction.
 2nd » 4 » » » » » »
 3rd » 5 » » » » » »
 4th » 2 » 1 normal, 1 soft—normal, of »
 Feces wet: 81,4.
 Total solids of feces 18,1 g.; average daily 4,63 g.
 Water » » 63,3 g.; » » 15,83 g.

Period II.

April 5—April 12 (6 days, one day being excluded).

Age at beginning of period 2 months.
 Weight » » » » 2 750 g.
 » » end » » 2 880 g.
 Gain in weight (7 days) 130 g.
 Average gain per day 18,6 g.
 Food: breast milk.
 In 6 days 2 833 c. c.
 Average daily 472 »
 Fat content of the milk 2,9—3,8 %.
 Urine alkaline
 In 6 days 1 560 c. c.
 Average daily 260 »
 Feces: 1st day 2 stools, normal, acid, yellow.
 2nd » 3 » soft—normal, acid, yellow.
 3rd » 1 » » » » »
 4th » 3 » » » » »

5th » 2 » 1 normal, 1 soft—normal, acid, yellow.

6th » 2 » 1 » 1 » » » »

Feces: wet 92,4 g.

Total solids of feces 11,1 g.; average daily 1,85 g.

Water » » 81,1 g.; » » 13,5 g.

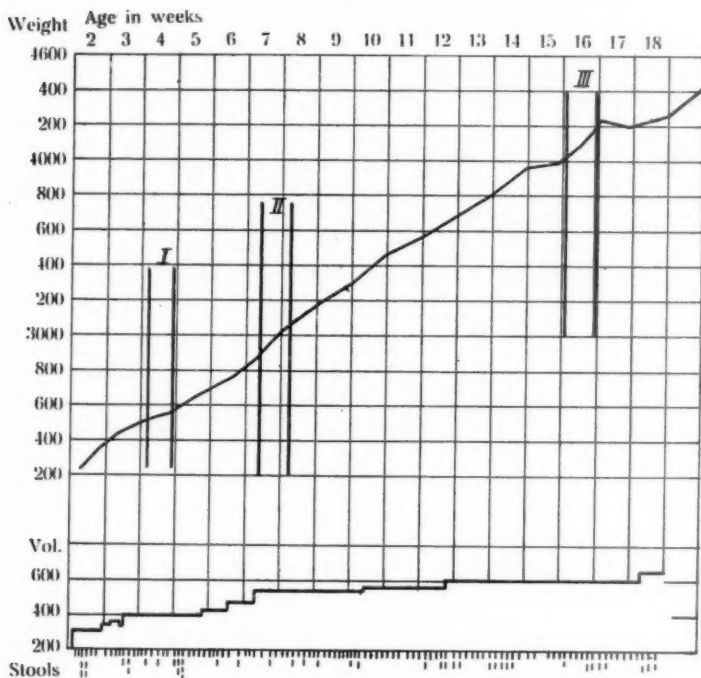


Fig. 2.

Case 2. Ingvar W. Fig. '2.

The infant was born May 5 1924 at the Southern Obstetric Clinic in Stockholm three weeks before full term. Birth weight 2370 g. Admitted to the Maternity Home May 24. Physical examination on admission: weight 2250 g. Icterus neonat. The bones of the skull flexible, no soft spots or defects. Was nourished exclusively with breast milk to the age of $4\frac{1}{2}$ months and developed rapidly.

The first experiment June 6—June 11. No soft spots in the skull by this time.

The second period June 30—July 5. Still no signs of rickets.

August 6. At both sides of the sutur. lambd. soft spots in the bones about 3 c. in diameter. The bones of the skull flexible. The craniotabes progressed rapidly and when the third period was commenced August 28 great spots of the neck-bone and the posterior parts of the parietal bones were quite soft, but no other rachitic symptoms could be noted. August 7—August 25 the infant got a tea-spoon of fresh tomato-juice daily; as before mentioned the craniotabes progressed rapidly during this time. When the infant left the hospital October 6, the first signs of healing could be noted, the craniotabes having begun to diminish; no other rachitic symptoms had appeared. The general condition was during the whole stay at the hospital very satisfactory.

Period I.

June 6—June 11 (5 days).

Age at beginning of period 3 weeks.

Weight » » » » 2 490 g.

» » end » » 2 600 g.

Gain in weight 110 g.

Food: breast milk.

In five days 1 849 c. c.

Average daily 369,8 »

Fat content of the milk 2,4—4 %.

Urine acid.

In five days 1 078 c. c.

Average daily 215,6 »

Feces: 1st day 2 stools, 1 normal, 1 soft—normal, yellow, of acid reaction.

2nd day 1 stool, normal, yellow, of acid reaction.

3rd » 0 »

4th » 2 stools » » » » »

5th » 1 stool » » » » »

Feces: wet 41,4 g.

Total solids of feces 11,6 g. average daily 2,32 g.

Water » » 29,5 g. » » 5,9 g.

Period II.

June 30—July 5 (five days).

Age at beginning of period $1\frac{1}{2}$ month.
 Weight » » » » 2 930 g.
 » » end » » 3 120 g.
 Gain in weight 190 g.
 Average gain per day 38 g.
 Food: breast milk.
 In five days 2 557 c. c.
 Average daily 511,4 »
 Fat content of the milk 2,8—4 %.
 Urine neutral—alkaline.
 In five days 1 850 c. c.
 Average daily 370 »
 Feces: 1st day 1 stool, normal, yellow, of acid reaction.
 2nd » 0 »
 3rd » 2 stools, » » » » »
 4th » 1 stool » » » » »
 5th » 1 » » » » »
 Feces wet 45,75 g.
 Total solids of feces 15,5 g., average daily 3,1 g.
 Water » » 30,25 g., » » 6,05 g.

Period III.

August 28—September 2 (five days).

Age at beginning of period $3\frac{1}{2}$ months.
 Weight » » » » 3 990 g.
 » » end » » 4 100 g.
 Gain in weight 110 g.
 Average gain per day 22 g.
 Food: breast milk.
 In five days 2 992 c. c.
 Average daily 598,4 »
 Fat content of the milk 3—3,3 %.
 Urine: neutral-alkaline.
 In five days 1 845 c. c.
 Average daily 369 »
 Feces: 1st day 1 stool, soft—normal, yellow, of acid reaction.
 2nd » 2 stools, 1 soft—normal, 1 normal, yellow,
 of acid reaction.

3rd day 1 stool, normal, yellow, of acid reaction.
 4th » 1 » soft normal, » » » »
 5th » 1 » normal » » » »

Feces wet 73,5 g.

Total solids of feces 15,8 g., average daily 3,16 g.

Case 3. Maj 7. Fig. 3.

The mother had nephritis during pregnancy. The infant was born May 5, 1924 at the Southern Obstetric Clinic four

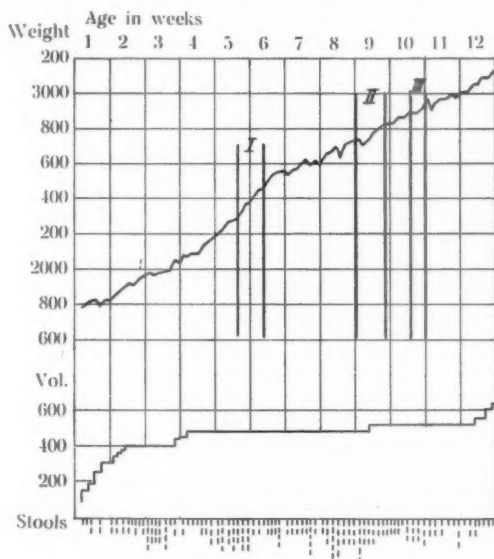


Fig. 3.

weeks before full term. Birth weight 1850 g. Length 45 c. Admitted to the Maternity Home May 5 with a weight of 1780 g. Physical examination on admission: Icter. neonat. The bones of the skull flexible. No soft spots in the bones. The infant was nourished exclusively with breast milk during the four first months, developed rapidly, doubled his birthweight in 118 days. At beginning of the first period, June 16—June 21 a soft spot of about 1 c. m. in diameter was observed in the right parietal

bone. The craniotabes had progressed when the second period commenced July 10—July 16. July 20—July 23 a third examination was made. CaCl_2 was then added to the breast milk. During the following weeks the craniotabes had a rapid progress. From August 30 the infant was treated with the quarts lamp for five weeks without any appreciable effect. On the contrary the craniotabes progressed the first weeks after the beginning of the treatment. September 10: craniotabes has progressed. On both sides of sut. lambd. softnesses of about 3 fingers breadth. $\frac{2}{10}$ Craniotabes unchanged. No other symptoms of rickets. $\frac{10}{10}$ The infant left the hospital.

Period I.

June 16—June 21 (five days).

Age at beginning of period 1 month.

Weight » » » » 2 320 g.

» » end » » 2 460 g.

Gain in weight 140 g.

Average gain per day 28 g.

Food: breast milk.

In five days 2 380 c. c.

Average daily 476 »

Fat content of the milk 2,8—3,7 %.

Urine: neutral-alkaline.

In five days 1 290 c. c.

Average daily 258 »

Feces: 1st day 4 stools, soft—normal, mucous, green, of acid reaction.

2nd day 3 stools, soft—normal, mucous, green, of acid reaction.

3rd day 2 stools, soft—normal, mucous, green, of acid reaction.

4th day 2 stools, soft—normal, mucous, green, of acid reaction.

5th day 1 stool, soft—normal, mucous, green, of acid reaction.

Feces: wet 153,8 g.

Total solids of feces 31,3 g.; average daily 6,22 g.

Water » » 122,5 g.; » » 24,5 g.

Period II.

July 10—July 15 (five days).

Age at beginning of period $1\frac{3}{4}$ month.

Weight » » » » 2 720 g.

Weight at end of period 2 830 g.

Gain in weight 110 g.

Average gain per day 22 g.

Food: breast milk.

In five days 2 510 c. c.

Average daily 502 »

Fat content of the milk 2,5—3,7 %.

Urine: neutral-alkaline.

In five days 1 450 c. c.

Average daily 290 »

Feces: 1st day 3 stools, somewhat diarrhoeal, mucous, of acid reaction.

2nd day 3 stools, somewhat diarrhoeal, mucous, of acid reaction.

3rd day 3 stools, somewhat diarrhoeal, mucous, of acid reaction.

4th day 2 stools, soft—normal, mucous, of acid reaction.

5th day 2 stools, soft—normal, mucous, of acid reaction.

Feces: wet 244,2 g.

Total solids of feces 26,65 g., average daily 5,33 g.

Water » » 117,55 g., » » 23,51 g.

Period III.

July 20—July 23 (three days).

Age at beginning of period $2\frac{1}{6}$ months.

Weight » » » » 2 890 g.

» » end » » 2 980 g.

Gain in weight 90 g.

Average gain per day 30 g.

Food: breast milk, to which daily was added $1\frac{1}{3}$ g. CaCl_2 , solved in 25 c. c. water.

In three days 1 560 g.

Average daily 520 g.

Fat content of the milk 3—3,5 %.

Urine: acid-alkaline.

In three days 778 c. c.

Average daily 259 »

Feces: 1st day 3 stools, soft—normal, yellow, of acid reaction.
2nd » 3 » 2 » 1 normal, yellow, of acid reaction.

3rd day 3 stools, 2 soft—normal, 1 diarrhoeal, yellow, of acid reaction.

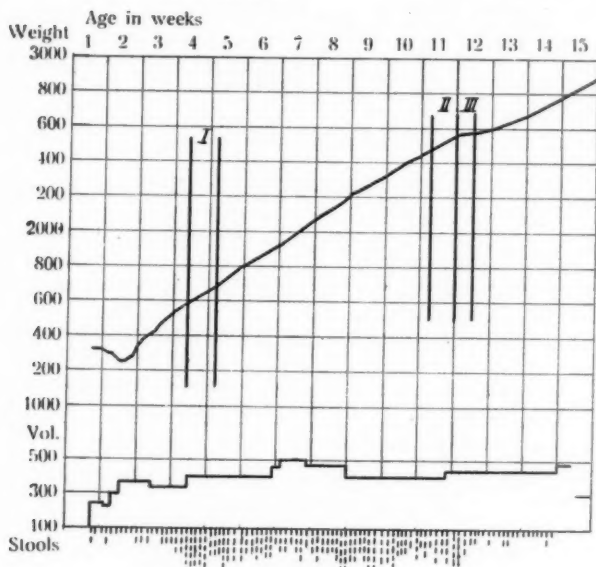


Fig. 4.

Feces: wet 87,9 g.

Total solids of feces 15,7 g.; average daily 5,23 g.

Water of feces 72,2 g.; » » 24,1 g.

Case 4. Erik O. Fig. 4.

The infant, that was triplet, was born at the Southern Obstetric Clinic in Stockholm July 2, 1924, 8 weeks before full term. Birth weight 1 300 g. The parents healthy. The both other triplets, weighing 1 600 and 1 300 g., died after 37 and

6 hours respectively. The infant was admitted to the Maternity Home at 6 days age; weight then 1 300 g., length 41 c. Physical examination on admission: Icterus neonat. The bones of the skull flexible. No soft spots or defects. The infant was nourished exclusively with breast milk, developed rapidly, doubled its birth-weight in 83 days. The first examination was made July 26—July 31; no symptoms of rickets had then appeared. The second examination was made September 12—September 17 and was immediately followed by a three-days period September 17—September 20 during which CaCl_2 was added to the milk. By this time a craniotabes had appeared. On both sides of sut. lambd. softnesses of 2 fingers breadth. During the following weeks the craniotabes progressed but no other signs of rickets had appeared when the infant left the hospital October 16.

Period I.

July 26—July 31 (five days).

Age at beginning of period $3\frac{1}{2}$ weeks.

Weight » » » » 1 560 g.

» » end » » 1 690 g.

Gain in weight 130 g.

Average gain per day 26 g.

Food: breast milk.

In five days 1 932 c. c.

Average daily 386,4 »

Fat content of the milk 2,5—3 %.

Urine: neutral.

In five days 1 085 c. c.

Average daily 217 »

Feces: 1st day 6 stools, soft—normal, mucous, yellow, of acid reaction.

2nd day 5 stools, normal, mucous, yellow, of acid reaction.

3rd day 5 stools, normal, mucous, yellow, of acid reaction.

4th day 5 stools, soft—normal, mucous, yellow, of acid reaction.

5th day 5 stools, normal, mucous, yellow, of acid reaction.

Feces: wet 124 g.

Total solids of feces 38,1 g., average daily 7,62 g.

Water » » 85,9 g., » » 17,2 g.

Period II.

September 12—September 17 (five days).

Age at beginning of period $2\frac{1}{3}$ months.

Weight » » » » 2 430 g.

» » end » » 2 550 g.

Gain in weight 120 g.

Average gain per day 24 g.

Food: breast milk.

In five days 2 051 c. c.

Average daily 410,2 »

Fat content of the milk 2,7—3,3 %.

Urine: neutral.

In five days 1 030 c. c.

Average daily 206 »

Feces: 1st day 3 stools, 1 soft—normal, 2 normal, yellow, of acid reaction.

2nd day 2 stools, 1 soft—normal, 2 normal, green, of acid reaction.

3rd day 4 stools, 1 soft—normal, 2 normal, yellow, of acid reaction.

4th day 3 stools, 1 soft—normal, 1 normal, yellow, of acid reaction.

5th day 4 stools, soft—normal, yellow, of acid reaction.

Feces: wet 83,3 g.

Total solids of feces 17,3 g.; average daily 3,46 g.

Water » » 66 g.; » » 13,2 g.

Period III.

September 17—September 20 (three days).

Age at beginning of period $2\frac{1}{2}$ months.

Weight » » » » 2 550 g.

» » end » » 2 595 g.

Gain in weight 45 g.

Average gain per day 15 g.

Food: breast milk, to which was added CaCl_2 , 1 g. per day.

In three days 1 297 c. c.

Average daily 432,3 »

Fat content of the milk 2,8—3,3 %.

Urine: neutral.

In three days 745 c. c.

Average daily 248,3 »

Feces: 1st day 5 stools, soft—normal, green, of acid reaction.

2nd » 5 » » » » » »

3rd » 3 » » » yellow, » » »

Feces: wet 69,9 g.

Total solids of feces 17,4 g.; average daily 5,8 g.

Water of feces 52,5 g.; » » 17,5 g.

Case 5. Lars Gunnar J. Fig. 5.

The mother had nephritis during the last 2 months of pregnancy. The infant was born at the Southern Obstetric Clinic

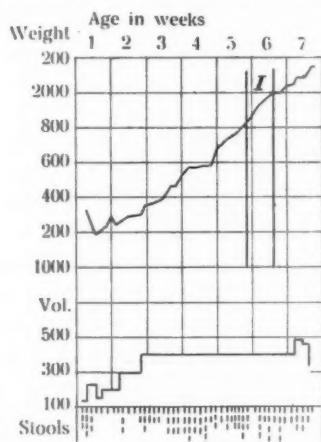


Fig. 5.

in Stockholm July 9, 1924, ten weeks before full term. Birth weight 1380 g., length 41 c. The following day the infant was admitted to the Maternity Home. Physical examination on admission: Icterus neonat. The bones of the skull flexible. No soft spots or defects. The infant was nourished exclusively with breast milk and developed very well. The only examination of that child was made August 12—August 17. Six days later the infant got the erysipelas and died already the following day August 24. No signs of rickets had then appeared.

Period I.

August 12—August 17. (five days).

Age at beginning of period 5 weeks.

Weight » » » » 1 850 g.

» » end » » 1 970 g.

Gain in weight 120 g.

Average gain per day 24 g.

Food: breast milk.

In five days 2 000 c. c.

Average daily 400 »

Fat content of the milk 2,7—3,6 %.

Urine: neutral.

In five days 1 265 c. c.

Average daily 253 »

Feces: 1st day 3 stools, soft—normal.

2nd » 1 stool »

3rd » 4 stools »

4th » 2 » »

5th » 4 » »

Feces: wet 111,9 g.

Total solids of feces 31,7 g.; average daily 6,34 g.

Water of feces 80,2 g.; » » 16,04 g.

The tables and the protocols show that these five children developed very well, as is usually the case with healthy pre-matures when fed at the breast. Such infants, as we know, are very susceptible to infections, and are liable to succumb to them. In fact two of my infants, cases 1 and 5, died of erysipelas at the age of $3\frac{1}{2}$ and $1\frac{1}{2}$ months respectively.

The three remaining infants — of which case 2 and 3 remained at the hospital to the age of nearly 5 months, and case 4 to the age of $2\frac{1}{2}$ months — all developed craniotabes, which is rather the rule than the exception with prematurely born infants. In case 3 it appeared in the second month, in cases 2 and 4 not till the third month. In case 2 signs of the healing of the rachitis were noticeable already on discharge from the hospital. In the two other infants, one of which was only $2\frac{1}{2}$ months old, there was no such tendency. In case 1, infant who died at the age of $3\frac{1}{2}$ months, there

were no clinical symptoms of rachitis (a post-mortem examination was not made).

We know that prematurely born infants usually require for normal growth a larger amount of food per kg. of body-weight as compared with full-term infants. This was the case with my infants also. As is shown in table 2, the quantity of milk per kg. of body-weight in nearly all the periods exceeded 150 cub. cm., which is the normal quantity for full-term infants during the first months. The excess, however, was considerable only in the case of the smallest infants: case 4, period I, 248 cub. cm. per kg., and case 5, period I, 216 cub. cm. per kg. Even in full-term infants, over-feeding often gives rise to dyspeptic stools, and thus, as I have shown in my previous paper¹, to an excretion of calcium in the feces. Therefore in the case of prematurely born infants, whose bodies have only a small calcium content, and whose calcium depot probably is little or none, it is still more important to avoid over-feeding, and not to give any more food than will just suffice for normal growth. The composition of the milk in respect of fat and calcium content is shown in table 1. In comparison with previous investigations the percentage of fat was somewhat low. The percentage of calcium was in close conformity with figures previously obtained.

The stools were, as previously mentioned, in two cases »typical breast-milk stools», in three cases slightly dyspeptic, as they usually are in breast-fed children. The amount of solid feces varied between 1,85—7,6 gr. per day (table 2), and exceeded 6 gr. only in three cases, where it was 6,34, 6,2, and 7,6 gr. In healthy full-term infants the amount of solids varies from 4 to 6 grammes. Thus my prematures did not appreciably differ in this respect from normal infants, in contradistinction from those studied by HAMILTON where the amount of solid feces in most cases considerably exceeded those figures, fluctuating between 3,43 and 12,69 gr.² According to HAMILTON, this large amount of solid feces consists prin-

¹ Acta paediatrica, Vol. 11 (Supplementheft) 1924.

² Acta paediatrica. Vol. II: 1, p. 40, tab. 12.

Tab. 2.

(Values in g. per 24 hours.)

	Water in feces	Total so- lids of feces	Calcium (CaO) of feces	Fat of feces	Milk per kg. body weight
Case 1. Olov G. per. I	15,8	4,53	0,0948	0,90	188
II	13,5	1,85	0,0543	0,40	182
Case 2. Ingvar W. per. I	5,9	2,3	0,0948	0,52	148
II	6,1	3,1	0,0543	0,98	174
III	11,5	3,16	0,0851	0,75	150
» 3. Maj J. per. I	24,4	6,3	0,1087	1,07	200
II	23,5	5,38	0,1229	0,62	185
III ¹	24,1	5,28	0,2048	0,83	180
» 4. Erik O. per. I	17,2	7,62	0,0964	3,88	248
II	13,2	3,46	0,0517	0,75	169
III ¹	17,5	5,8	0,1337	1,57	170
» 5. Lars G. J. per. I	16,0	6,34	0,120	2,73	216

cipally of fat. As I have shown in my above-mentioned paper, this supposition is hardly tenable. If such large quantities of fat were excreted with the feces, it is scarcely probable that the increase in weight would have been so satisfactory as it was. In my infants the quantities of fat in the feces in most cases did not amount to 1 gr. per day, and were thus quite insignificant in proportion to the amount of solids (table 2). In cases 4 and 5, period I, the amount, it is true, was considerably higher, viz. 3,88 and 2,73 gr., but only in the first-mentioned case was the fat the principal component of the feces. In all the other cases the feces consisted principally of intestinal juice, as I have previously shown to be the case with full-term breast-fed infants.

¹ Calcium medication.

Absorption of Fat.

The fat-absorption of prematurely born infants, as above mentioned, has hitherto been investigated only in the two cases studied by RUBNER-LANGSTEIN. On this slender evidence the fat-absorption of these infants in general has been assumed to be low.

The cases studied by RUBNER-LANGSTEIN and those examined by myself are tabulated in table 3.

Looking first at my investigations, it will be seen from the table that the absorption in all periods in cases 1, 2 and 3, as well as in period II in case 4, exceeds 90% of the intake, varying between 93,3 and 97,5%, and is thus quite as high as in healthy full-term infants. The only deviations occur in the single period in case 4, and in periods I and III in case IV. As for the last-mentioned period, where fat-absorption was only slightly below 90%, being 88,17%, the conditions can scarcely be considered to have been fully normal. For during that period CaCl_2 was added to the breast milk given to the infant, with the result that the stools increased in quantity and the amount of solids rose from 3,46 to 5,8 g. It then remains to explain period I in cases 4 and 5. As previously mentioned, these were the smallest infants and, as shown by table 3, received the largest quantities of nourishment and the largest amounts of fat per kg. of body-weight, quantities which considerably exceed those received by full-term infants. In spite of this disproportion, they absorbed quite as much fat per kg. of body-weight as full-term infants. The breast-fed infants studied by LINDBERG, MALMBERG and me absorbed 4,7—6,6 gr. of fat per kg. of weight; the prematures examined by me absorbed 4,5—6,4 gr. per kg. of weight, and the two cases just mentioned did not fall below the average of the others, the figures being 5,14 and 5,23 gr. respectively (table 3). That a rich intake results in a low percentual absorption has been shown by LINDBERG with respect to the healthy breast-fed infant studied by him. In my cases 4 and 5 period I it seems that the rich nourish-

Table
Absorption
(Values per

	Age of the infant	Intake g.	Absorption g.	Absorption % of the intake	Composition of		
					Total fat	Neutral fat	Neutral fat Free higher fatty acids
Case 1. Olov G. per. I	2 months	15,21	14,31	94,08	0,90	0,18	0,87
" " II	"	15,97	15,57	97,5	0,40	0,14	0,39
Case 2. Ingvar W. " I	3 weeks	12,45	11,93	95,84	0,52	0,14	0,41
" " II	1 1/2 months	18,21	17,23	94,62	0,98	0,19	0,75
" " III	3 1/2 "	18,6	17,85	95,7	0,75	0,25	0,49
" 3. Maj J. " I	1 "	16,0	14,98	93,33	1,07	0,35	0,95
" " II	1 3/4 "	15,94	15,32	96,11	0,62	0,25	0,60
" " III ¹	2 1/6 "	16,47	15,64	94,47	0,83	0,30	0,81
" 4. Erik O. " I	3 1/2 weeks	11,90	8,02	67,4	3,88	1,45	3,70
" " II	2 1/2 months	11,90	12,15	94,2	0,75	0,24	0,52
" " III ¹	2 1/2 "	13,27	11,7	88,17	1,57	0,37	1,44
" 5. Lars G. J. " I	5 weeks	12,4	9,67	77,98	2,73	0,67	2,02
RUBNER-LANGSTEIN:							
Kind Koza	4 "	21,7	18,5	85,0	3,2		
" Goerz	4 "	17,15	6,75	39,0	10,4		

ment, quite as much as the condition of the infants, was the cause of the percentually low absorption, viz. 67,4 and 77,98 %. The same may be said with regard to the infant Koza studied by RUBNER-LANGSTEIN. That infant absorbed 7,8 gr. per kg. of body-weight, thus more than any healthy breast-fed infant examined, though the percentage was only 85 %. That infant, it should be observed, received very rich nourishment, viz. 221 cub. cm. per kg., the fat content of the milk was also rather high, being 4,1 %. In regard to the infant Goerz

¹ Calcium medication.

3.
of Fat.
24 hours.)

fat in feces							Weight of the infant g.	Intake of fat per kg. body-weight	Food c. e. per kg. body-weight	Absorption of fat per kg. body-weight
Free higher fatty acids	Soaps	Total fat % of feces	Neutral fat % of total fat	Neutral fat, free higher fatty acids % of total fat	Free higher fatty acids % of total fat	Soaps % of total fat				
0,69	0,03	19,86	20,0	96,66	76,66	3,33	2 660	5,8	188	5,4
0,25	0,01	21,62	35,0	97,5	62,5	2,5	2 750	5,8	182	5,6
0,27	0,11	20,8	26,92	78,84	51,92	21,16	2 490	5,0	148	4,8
0,56	0,23	31,61	19,38	76,52	57,14	23,48	2 930	6,2	174	6,0
0,24	0,26	23,73	33,33	65,33	32,0	34,67	4 000	4,7	150	4,46
0,60	0,12	17,06	32,71	88,79	56,07	11,21	2 320	6,9	200	6,43
0,35	0,02	11,63	40,32	96,77	56,45	3,23	2 720	5,9	185	5,6
0,51	0,02	15,87	36,14	97,59	61,44	2,41	2 890	5,7	180	5,4
2,25	0,18	50,92	37,37	95,85	57,98	4,65	1 560	7,6	248	5,14
0,28	0,23	21,68	32,0	69,33	37,33	30,67	2 430	5,3	169	5,0
1,07	0,13	27,05	23,57	91,71	68,14	8,29	2 550	5,2	170	5,2
1,35	0,71	43,05	24,54	73,99	49,45	26,01	1 850	6,7	216	5,23
		55,0					2 360	9,2	221	7,8
		80,0					2 060	8,3	184	3,3

studied by RUBNER-LANGSTEIN¹ the absorption was much lower than in any of the cases previously mentioned. That infant, when richly nourished, absorbed only 3,3 gr. per day, being only 39 % of the intake. This case thus deviates from all the others hitherto investigated.

As regards the composition of the fat, the amount of neutral fat varies between 19,38--40,32 %, the free higher fatty acids (the lower were not determined) between 32 and 76,66 %, and the soaps between 2,5 and 34,67 %. In relation to the

¹ Zietschr. f. Kinderheilk. 16, p. 90, 1917.

values in full-term infants (see table 2 in my above-mentioned work), the percentage of neutral fat is about the same in the two categories of infants. The content of free fatty acids is in general somewhat higher and the amount of soaps somewhat lower in the case of prematurely born infants. Exceptions from this rule are cases 2 and 3, where the soap values were more close to those of full-term infants. In healthy full-term breast-fed infants the fat constitutes 20—40 % of the solid feces. In the two prematures 4 and 5 period I, it was 51 and 43 % respectively, in RUBNER-LANGSTEIN's cases 55 and 80 %. In all my other cases the amount of fat in the feces was on the whole lower than in full-term infant, varying between 11.63 and 27 %.

Summary.

My investigations thus show that fat-absorption of prematurely born infants in all cases with a body-weight of over 2,000 gr. is approximately as high as in full-term infants. In the two cases where the body-weight was lower, 1,560 and 1,850 gr., and the intake per kilo was at the same time larger, the absorption was percentually lower. In all the cases the absorption per kg. of body-weight was as high as in full-term infants. Thus the richer nourishment which is usually given to prematures is badly utilized with respect to fat, at any rate in the case of infants with a body-weight of less than 2,000 gr.

Calcium Metabolism.

The calcium metabolism of prematurely born infants, as above mentioned, has previously been studied by SCHLOSSMANN (1 case), BIRK-ORGLER (1 case) and HAMILTON (4 cases). The results of these investigations, however, do not tally, which is probably due to the fact that the experiments were not made under fully normal physiological conditions: SCHLOSSMANN's infant received an unusually rich supply of calcium, BIRK-ORGLER's

had been fed artificially during the first three months, and HAMILTON's infants in almost all the periods had dyspeptic stools. It may therefore be considered that the problem of the calcium metabolism of prematurely born infants is still unsettled.

The results of my own investigations are tabulated in table 4. They comprise 10 normal periods in five prematurely born infants, and 2 periods where calcium chloride was artificially added to the milk in order to study how an increased intake would affect the calcium metabolism. The above-mentioned earlier investigations of prematures are tabulated in table 5, for the purpose of comparison.

Proceeding first to my own investigations (table 4), it will be observed that the intake of calcium, owing to the smaller amount of nourishment received by the infants, was less than in full-term breast-fed infants. At the same age the intake was fairly uniform in the different infants; it varied between 0,1568 and 0,2346 gr. CaO per day. The age of the infants was from 3 weeks to 3 $\frac{1}{2}$ months. The excretion through the intestine, which is the largest and most important for the retention, varied between 0,0517 and 0,1229 gr., and was thus likewise considerably lower than in full-term infants, where it varied between 0,1485 and 0,211 gr.¹, except for a five months old infant examined by me, with dyspeptic stools, where the excretion was 0,2712 gr. The excretion of solid feces and of calcium (table 2) went parallel in the infants where the quantities varied at different periods. The same observation was made by HAMILTON in his cases, and I have likewise found the same result in the investigation of breast-fed infants on a diet poor in fat.

The excretion through the urine, which in full-term breast-fed infants is approximately one-tenth of the entire output, was in some of my cases of the same magnitude. But in those cases where the excretion through the intestine was particularly small, the amount of urinary calcium was *per-centually* larger. The fact is that in prematures, as in breast-

¹ Acta paediatrica Vol. II (Supplement), 1924, p. 41, table 8.

fed infants in general, the amounts of calcium excreted through the urine are very constant, varying between 1 and 2 centigrammes. Only in one instance, case 2 period III, where the excretion through the intestine in relation to the age was exceptionally low, was the amount somewhat heigher, 3 centigrammes.

The retention in four of my cases was decidedly satisfactory, varying between 0,0627 and 0,1410, and was thus quite on a level with the retention in full-term infants, where at the ages of 2—3 $\frac{1}{2}$ months it varied between 0,048 and 0,153 gr. No investigations exist in respect of the calcium metabolism of breast-fed infants under the age of two months, except as regards new-born infants.

Case 5, which was studied for one period only, did not tally with the other cases, in that the retention was considerably smaller, 0,0248 gr., wich was due to a comparatively large excretion through the intestine. Per kg. of body-weight the retention, 0,0154 gr., was low in comparison with that of the other infants studied, but not in relation to that of full-term infants; it was quite as high as in full-term infants of 2—2 $\frac{1}{2}$ months.

If my investigations are compared with the figures given in table 5 for other prematures, we see that also in SCHLOSS-MANN'S case the retention of calcium was very satisfactory. It is conceivable, however, that this may have been due to the exceptionally rich nourishment, as the magnitude of the retention, to some extent at any rate, is dependent on the amount of the intake. The retention of BIEK-ORGLER'S infant was low in relation to the *age*. I have pointed out in a previous paper that, in regard to full-term breast-fed infants, it is the age rather than the weight that determines the magnitude of the calcium retention, and from this point of view the retention in this 4 $\frac{1}{2}$ months old infant was rather low, being 0,071 gr. Finally, as regards the cases, studied by HAMILTON, the excretion through the intestine in almost all periods was larger than in my cases, and in general as large as in full-term infants. As the intake was much lower than

Tab. 4.

Calcium metabolism.

(Values in g. CaO per 24 hours.)

	Age	Weight g.	Gain in weight per day	Intake	Output			Absorption		Retention		
					Urine	Feces	Urine and Feces	g.	%	g.	% per kg.	
Case 1. Olov G.	per. I	2 660	22,5	0,2046	0,0111	0,0948	0,1059	0,1098	53,66	0,0987	48,24	0,0371
	II	2 750	15,7	0,2077	0,0111	0,0543	0,0654	0,1584	73,86	0,1423	68,51	0,0517
Case 2. Ingvar W.	per. I	2 490	22,0	0,1805	0,0194	0,0851	0,1045	0,0954	52,85	0,0760	42,11	0,0805
	II	2 930	38,0	0,1964	0,0285	0,0961	0,1246	0,1003	51,06	0,0718	36,56	0,0245
Case 3. Maj J.	per. I	4 000	22,0	0,2346	0,0310	0,0910	0,1220	0,1486	61,21	0,1126	47,11	0,0282
	II	2 320	28,0	0,1923	0,0112	0,1037	0,1149	0,0866	46,07	0,0774	42,24	0,0384
" "	per. I	2 720	22,0	0,2108	0,0126	0,1229	0,1355	0,0879	41,69	0,0753	35,72	0,0276
	III	2 890	30,0	0,5447	0,0557	0,2048	0,2605	0,3399	62,40	0,2842	52,17	0,0983
Case 4. Erik O.	per. I	1 560	26,0	0,1700	0,0109	0,0964	0,1073	0,0786	43,29	0,0627	36,88	0,0402
	II	2 430	24,0	0,1772	0,0072	0,0517	0,0589	0,1255	70,82	0,1183	66,76	0,0487
Case 5. Lars G. J.	per. I	2 550	15,0	0,3848	0,0170	0,1337	0,1507	0,2511	65,25	0,2341	60,83	0,0918
	II	1 850	24,0	0,1568	0,0127	0,120	0,1327	0,0988	32,47	0,0241	15,37	0,0154

: Calcium medication.

Tab. 5.
Calcium metabolism.
(Values in g. CaO per 24 hours.)

Author	Age	Weight g.	Gain in weight per day	Intake	Output		Retention	
					Urine	Feces	Urine and Feces	% g. per kg.
Schlossman	1 month	2 480		0,332	0,051	0,133	0,184	48 0,068
Birk och Orgler	4,5 months	3 440		0,210	0,009	0,130	0,139	34 0,021
Hamilton, Case 1 per. I	3 weeks	1 930	21	0,144	0,011	0,100	0,111	24 0,017
II	2 months	2 830	32	0,245	0,005	0,201	0,206	16 0,013
III	4 "	4 170	22	0,310	0,007	0,204	0,211	35 0,023
" case 2 per. I	1 "	1 620	14	0,134	0,006	0,113	0,119	11 0,009
II	3 "	2 620	25	0,188	0,008	0,172	0,180	4 0,003
III	4 "	3 670	34	0,270	0,003	0,200	0,208	23 0,016
III a ¹	4 "	3 840	17	0,298	0,011	0,224	0,235	21 0,017
IV ¹	5 "	4 250	17	0,309	0,016	0,202	0,218	29 0,021
" case 3 per. I	1 "	1 770	20	0,136	0,005	0,130	0,135	0,7 0,0004
II	1,5 "	2 210	23	0,179	0,005	0,160	0,165	7 0,006
" case 4 per. I	3 weeks	1 850	25	0,164	0,011	0,147	0,158	4 0,003
I a ¹	1 month	2 110	30	0,279	0,015	0,208	0,223	20 0,027
II ¹	1,5 "	2 200	27	0,282	0,019	0,212	0,231	18 0,021
III	2 months	2 690	33	0,235	0,003	0,160	0,169	28 0,023
IV	2,5 "	3 210	24	0,238	0,009	0,156	0,165	30 0,022

¹ Calcium medication.

in the latter, and as the excretion through the kidneys, which in many cases was low, only in a slight degree compensated for the great losses through the intestine, the retention in almost all periods was low. HAMILTON concludes from his experiments that a certain amount of CaO, approximately 0,200 gr. per day, is needed for the internal metabolism both of full-term and prematurely born infants, and that there can be no appreciable retention until the intake exceeds that figure. This assumption is by no means borne out by these investigations of mine. In none of my cases was the excretion through the intestine anything like so large: it varied, as above mentioned, between 0,0517 and 0,1229 gr. My investigations, on the contrary, corroborate the view advanced in my above-mentioned previous paper that the great losses of calcium through the intestine in HAMILTON's cases must be attributed to an increased excretion of intestinal juice, due to local conditions in the intestine. In my cases, where the stools were more normal, the excretion through the intestine was considerably lower, and the retention in 9 periods out of the 10 was very satisfactory.

It has been established — especially since the comparatively recent researches of IVERSEN & LENSTRUP¹ and HOWLAND & KRAMER, who have shown that the phosphorus content in the blood is reduced in rachitis — that knowledge of the phosphorus metabolism is of great importance in investigating the problem as to the origin of rachitis. I did not, however, consider it necessary to study the phosphorus metabolism in my cases, as HAMILTON's investigations have made it quite clear that the retention of phosphorus is satisfactory. The retention in his cases was rather small in comparison with that of full-term infants, being 0,053—0,144 as against 0,113—0,234. But in these prematures the difference between the retentions of phosphorus and calcium was greater than in full-term infants, in that phosphorus was retained in quantities which often approached the normal minimum, whereas in several cases no calcium at all was retained (see HAMILTON

¹ Förhandlingarna vid 1:sta nord. pediatrikska kongressen 1920.

p. 46, table 15). The explanation of this difference between the retentions of calcium and phosphorus in HAMILTON's cases seems to be that, as I have shown, the excretion of phosphorus in slight dyspepsias is increased in a lesser degree than the excretion of calcium, and that the retention of phosphorus is therefore less affected in quantity than the retention of calcium. There is therefore no reason to suppose that the retention of phosphorus in my cases, if it had been examined, would not have been found to be at least as high if not higher, than in HAMILTON's cases.

In period III of cases 3 and 4, CaCl_2 was added to the breast milk in order to study whether an increased intake of calcium would bring about a greater retention. HAMILTON made the same experiment in two of his cases. Owing to an oversight, however, the calcium intake in the one case was increased so slightly that no conclusions could be drawn from the experiment. In the other case an increased retention of calcium was obtained. The action of different calcium salts on the retention of calcium in rachitic breast-fed children has been tested by SCHLOSS. His results did not tally, as he obtained both positive and negative figures.

In my tests the artificial additions of calcium were rather large, in case 3 about 0,3 gr., and in case 4 about 0,2 gr. CaO per day. In both cases the retention was increased considerably, although it had previously been high, in case 3 from 0,0753 to 0,2842, and in case 4 from 0,1183 to 0,2341 gr. The periods were 3 days. Whether this high retention would have been maintained in case the medication had been continued for a greater length of time, it is of course difficult to judge. I shall revert to this question in the sequel.

Prematurely born infants, as we know, have a marked predisposition for rachitis, and this disease as a rule develops in them earlier than in full-term infants. This was also the case with the infants which I studied. In three out of the four cases where the retention of calcium was satisfactory craniotabes nevertheless developed, in the one case at the age of somewhat more than one month, in the two other cases at

the age of 2 1/2 months. The theory has been advanced that this predisposition to rachitis is due to a primary deficiency of calcium, caused by the absence in these infants of the congenital calcium depot, which in full-term infants is stored, as it supposed, during the last foetal months. This theory is based on investigations made by MICHEL & HUGOUNENQ¹, who showed that the 6—7 months old foetus, on the whole, has a somewhat lower calcium content per kg. of body-weight than full-term infants. My investigations of the retention of calcium in prematurely born infants, it seems to me, strongly support this theory of a lacking calcium depot, in that they show that a calcium retention at least as high as in full-term infants is in many cases unable to prevent the development of rachitis.

If the retention is low, the lack of such a congenital depot must obviously make itself more strongly felt. A very high retention, on the other hand, ought to be able to compensate for the lack. This may be the explanation why rachitis is not developed in all prematures, as, for example in my case 1, an infant which had a very high retention and at the age of 3 1/2 months had no clinical symptoms of rachitis. This applies especially, and perhaps exclusively, to the early type of rachitis which is so common in prematures, and which also occurs rather frequently in full-term breast-fed infants (to which category I shall revert in the sequel). Ordinary rachitis, due to other causes, may of course be developed also in prematures. This however, does not conflict with the theory.

The question as to whether this early form of rachitis is equivalent to rachitis in artificially nourished infants is at present under discussion. In the opinion of many authorities, this is not the case. Clinically, these two forms of rachitis exhibit several differences; the first-mentioned form occurs earlier, often in infants who otherwise show every sign of health. Therapeutically, they are not affected at all or in-

¹ L'obstétrique, 1900 and Comptes rendus de la Soc. de Biol. 51: 423. 1899.

Journ. de Physiol. et de Pathol. général 2: 509. 1900.

appreciably by treatment whit cod-liver oil and the quartz lamp, whereas a calcium preparation, without any other treatment, is sometimes very effective. Thus my case 3 was treated for 5 weeks with the quartz lamp, without any appreciable effect, and every child doctor knows that treatment whit cod-liver oil solely generally has no effect.

From a physiological-chemical point of view, the results of my investigations, likewise bear out the view that the pathogenesis of the early form of rachitis in prematurely born infants is different from that of the ordinary rachitis. Whatever the etiological and pathogenetic factors in ordinary rachitis may be — and in the opinion of many authorities there are several such factors —, they all result in a disturbance of the metabolism, which manifests itself in reduced or negative calcium and phosphorus balances (SCHABAD, DIBBELT, BIRK, ORGLER, SCHLOSS and others)¹ and reduced phosphorus balances in the blood (first shown by IVERSEN & LENSTRUP).² And these changes in the metabolism are signalized even before the appearance of clinical symptoms.

In my three infants who developed rachitis during the period of observation, and who were examined immediately before (cases 2 and 4), after the appearance (cases 2 and 3) and during the progress (cases 2 and 3) of craniotabes, this disturbance of the metabolism did not occur, with respect to calcium. For the reasons above adduced, it is probable that the same also applies to the phosphorus metabolism. The determination of the phosphorus in the blood would in these cases have been of the greatest interest. Unfortunately, however, I was able to make such an investigation only in a single case. On the development of craniotabes in case 2, I determined Ca and P in the blood-serum, and the result obtained was Ca 12,6 and P 6,2 mmg. per 100 cub. cm. of serum, thus approximately normal values. The Ca determination was made by the method of KRAMER-TISDALL,³ the determination

¹ Cit. SCHLOSS *Erg. d. inn. Med. u. Kinderheilk.* Vol. 15. 1917.

² *Förhandlingarna vid 1:a nord. pediatrikska kongressen 1920.*

³ *J. of biol. chem.* 1923 Vol. 56, p. 439 and 1921 Vol. 47, p. 475.

of phosphorus by that of IVERSEN.¹ Though of course, I do not venture to draw any conclusions from this single case, this result is nevertheless of interest, as it points in the same direction as the metabolism, viz. that these are not cases of rachitis proper. Surmises to that effect have been advanced from many quarters, but, so far as I am aware, no positive evidence has hitherto been furnished. Owing to our knowledge of the changes in the phosphorus content of the blood in rachitis, it is now possible, by serial investigations of the metabolism, to follow that disease in its different stages. The determination of the phosphorus content in the blood during the development, progress and healing of this early form of rachitis in prematures and other breast-fed infants, might, it seemed to me, throw valuable light on its pathogenesis, as a supplement to these investigations of the metabolism. As — so far as I have been able to find in going through the available literature — no such studies have yet been made, I have started such an investigation with respect to breast-fed infants with early craniotabes, the results of which will be published later. There are in fact many indications that the early rachitis in full-term breast-fed infants is of the same nature as in prematures.

It may be of interest to compare my investigations with some of those made by SCHLOSS² with respect to the calcium metabolism of rachitic breast-fed infants. That author studied the calcium and phosphorus metabolism in 6 such infants between the ages of 1 $\frac{3}{4}$ to 4 $\frac{1}{2}$ months. He states with regard to his cases that »the negative Ca and P balances which are characteristic of rachitis in artificially nourished infants do not occur, but the retention values in some of these cases also are low, though they never fall below 0.» If, however, we compare the calcium values found by SCHLOSS² with those of healthy breast-fed infants (see table 8 in my above-mentioned paper), it will be seen that the retention in

¹ Biochem. Zeitschr. 104, p. 15 and 22, 1920.

² Jahr. f. Kinderheilk. Vol. 32. 1915.

at least 4 cases out of 7 must be regarded as normal. As for the other cases, one was a $1\frac{3}{4}$ months old infant with a retention of 0,032 gr., whilst the youngest normal breast-fed infant was 2 months old and retained 0,048 gr.: the reduction was thus insignificant. The two remaining cases 30 and 55, being infants of 4 and $4\frac{1}{2}$ months, retained 0,069 and 0,072 gr. respectively, which are low quantities in relation to the age. Thus also these investigations show plainly that entirely normal calcium retention values may be found in distinct rachitis in cases where it is improbable, in view of the low age, that they are due to the fact that the disease was in process of healing. The calcium values, as we know, rise even before the appearance of clinical signs of healing. That rachitis proper may be developed in breast-fed infants even at an early age is very probable, but this of course, is not incompatible with a different genesis in many cases.

The facts that have been brought to light with respect to the retention of calcium in rachitic breast-fed infants explain the negative therapeutic results that are often obtained with cod-liver oil and light treatment, in that an improvement of the retention cannot be expected in cases where it is already the highest possible with a certain amount of calcium. It seems in fact that a certain minimum of calcium is always needed for the internal metabolism before it can be available for the retention. In such cases, it might be thought, the supply of a calcium salt, might be of use. In some cases in fact a rapid effect is thus obtained, but in other cases, perhaps the majority, no effect at all is secured. This may possibly be due to the disturbance of the relation between calcium and phosphorus in the food, which relation, according to the investigations of LENSTRUP¹, probably plays some part in the retention of those substances. Earlier investigations made by SCHLOSS² and others have shown that the supply of a calcium salt may increase the excretion of phosphorus in

¹ Undersøgelser over fosforindholdet i kvindemælk og komælk. Copenhagen 1924.

² Jahr. f. Kinderheilk. Vol. 32. 1915.

the feces, which in turn seems to have a rachitogenic effect. The supply of calcium phosphates has also been found to be inexpedient, as the retention of calcium is lowered on the intake of primary and secondary, and is probably not affected by tertiary, calcium phosphates (BERG).¹ If however, it is a fact that prematurely born infants have a congenital lack of calcium, whereas the supply of phosphorus is better provided for, it is perhaps possible that carefully adjusted doses of calcium may be of use.

Summary and Conclusions.

1. *The fat-absorption in infants born very prematurely is probably always somewhat lower than in those born later. This is presumably due chiefly to the fact that the supply of fat in these infants is relatively large. The absorption in relation to the body-weight is not lowered. At a weight of at least 2,000 gr., the cases studied by me all showed a normal absorption.*

2. *The retention of calcium in 4 out of the 5 cases examined was satisfactory, and indeed, in relation to age and weight, higher than in healthy breast-fed infants. As, however, the intake, absolutely speaking, is small in prematurely born infants, and as the calcium metabolism in breast-fed infants in general is labile and is liable to be lowered even by slight disturbances in the intestine, appreciable losses of calcium may easily occur. As over-feeding often gives rise to such disturbances, it is important, with respect to the retention of calcium, that prematurely born infants should not be nourished with more food than is just necessary for a satisfactory gain in weight.*

But in many cases even a satisfactory retention of calcium does not prevent the development of an early form of rachitis. Before and during the progress of that disease, the calcium retention values, as I have shown, were normal. This fact bears out the view that this early form of rachitis, pathogenically, is not equivalent to rachitis in artificially nourished infants, seeing that

¹ Biochem. Zeitschr. 30, 1911.

the calcium retentions in the latter are reduced or negative even before the appearance of clinical symptoms of the disease. It rather goes to show that the early form of rachitis in prematurely born infants is due to a primary lack of calcium, and thus supports the theory of a congenital calcium depot.

3. In the two cases where the retention of calcium was previously satisfactory, it was further improved on the addition of CaCl_2 to the food.

**Notiz zu meiner Arbeit: »Hospitalismus in Kinderheimen»
in Vol. IV Supplementum dieser Zeitschrift.**

Von

ZAÏDA ERIKSSON.

Assistentin d. Univ. Kinderklinik, Helsingfors, Finnland.

Im Einvernehmen mit Herrn Prof. v. PFAUNDLER, München, teile ich mit, dass wohl das Material, nicht aber die Arbeit als Ganzes aus der Münchener Kinderklinik stammt. Den aus der Münchener Kinderklinik publizierten Aufsatz über dasselbe Thema finden Interessenten in der Zeitschrift f. Kinderheilkunde Bd. 39. Heft 2/3.

UNIVERSITY OF MICHIGAN LIBRARY

Berichtigung.

Von

GRETA MUHL.

In meiner Arbeit: Über den Stoffwechsel etc. (Acta Pædiatrica, Vol. II, Supplementheft) finden sich folgende Schreib- und Rechenfehler, die hiermit berichtigt werden.

Tab. 3. per. B_I . steht Na₂O 0,1636 *lies* 0,1991.

» 3. » B_{II} » K₂O 0,6400 » 0,6180; Na₂O 0,2182, *lies* 0,2383.

» 3. » B_{VI} » CaO 0,3960 » 0,3840.

» 3. » B_{VII} » CaO 0,4240 » 0,3760.

» 3. » L. St._I » MgO 0,0840 » 0,0960.

» 16. » B_{IV} » resorp. 0,4568, 91,85 %, *lies* 0,4336, 87,21 %.

» 17. » B_{VI} » Harn u. Fäces 0,1637, resorp. 81,77 %, ret. 0,0314, 16 %, *lies* 0,1837, 82,52 %, 0,0114, 5,84 %.

» 17. » B_{III} » ret. 9,9 %, *lies* 10,4 %; per. L. St._{III} resorp. 0,58,8 %, *lies* 56,6 %.

» 18. » B_{VI} » resorp. 30,86 %, *lies* 20,86 %.

» 19. » L. St._V » resorp. 13,75 %, *lies* 16,06 %; per. N. J_I ret. 17 %, *lies* 1,7 %.

Considérations sur l'érythème noueux.

Par

ARVID WALLGREN.

Que l'érythème noueux soit en relations intimes avec la tuberculose, il n'est point de clinicien, en possession d'une expérience étendue de la première de ces affections, qui, à cette heure, voudrait ou pourrait le nier. Toutefois la nature intime de ces relations est depuis plusieurs années l'objet de continuelles discussions. Pour ma part, il y a trois ans, je m'inspirai des considérations que m'avait suggérées l'apparition groupée, à forme épidémique, de quelques cas d'érythème noueux dans des familles tuberculeuses, pour défendre l'idée que le syndrome en cause était l'expression d'une infection spécifique aiguë, s'attaquant de préférence aux enfants atteints par la tuberculose et provoquant assez souvent chez eux une évolution plus active du processus tuberculeux. Car il me semblait inexplicable que l'érythème noueux, s'il était une manifestation tuberculeuse, fût capable de se présenter ainsi sous une forme groupée dans certains milieux et avec les caractères d'une maladie infectieuse aiguë. Par la suite, en diverses communications, j'ai relaté quelques faits d'érythème noueux qui ne cadraient plus avec l'interprétation que j'avais formulée. Et depuis lors, plus j'ai rassemblé de documents susceptibles d'une analyse rigoureuse, et moins j'ai découvert de raisons pour m'attacher à cette interprétation; plus fortes devenaient aussi mes sympathies pour la conception défendue, entre autres, par ERNBERG.

Comme on le sait, EENBERG voit dans l'érythème noueux une manifestation anaphylactique développée sur une base tuberculeuse. Dans son remarquable travail il fait notamment ressortir la similitude histologique existant entre la papule de la tuberculine et l'efflorescence de l'érythème noueux; il signale encore la possibilité de reproduire l'éruption par une injection de tuberculine; il montre enfin que la capacité de réaction à l'égard de la tuberculine est, en règle générale, très forte chez les malades atteints d'érythème noueux, mais que ces malades, soumis à l'épreuve de doses plus faibles de tuberculine, peuvent donner une réaction négative avant ou après, aussi bien, vraisemblablement, que pendant leur phase d'érythème. Dans le présent travail j'étudie cette condition particulière des enfants atteints d'érythème noueux à l'égard de la tuberculine, afin de la vérifier à nouveau; tablant alors sur les résultats de cette vérification, je tente d'éclaircir un certain nombre de problèmes qui attendent encore leur solution.

Mes documents, recueillis durant les années 1922 à 1924, se réfèrent à 123 enfants dont l'âge varie de deux à quinze ans; la plupart ont de trois à neuf ans. En règle générale, ils furent admis à l'hôpital pour érythème noueux; dans quelques cas les efflorescences apparurent durant le séjour hospitalier. Tous furent l'objet d'une étude clinique minutieuse, notamment par rapport à la tuberculose. Les inoculations de tuberculine s'effectuaient d'après un plan uniforme et, comme les résultats dépendent beaucoup de la manière dont on les exécute, il convient que je détaille la manière dont je procédai. Le jour de l'admission on exécute une réaction de PIRQUET sur l'avant-bras avec la »tuberculine diagnostique«, non diluée, de MORO, ainsi que le »forage à sec« à titre de contrôle. Si cette réaction est manifestement positive (érythème de 5 mm au moins de diamètre), on s'en tient là. Par contre, si la réaction de PIRQUET est négative, on fait, au bout d'une semaine, de nouveaux forages sur l'avant-bras. Si la réaction est encore négative, on la recommence une troisième

fois au terme d'une nouvelle semaine. Dans d'autres cas, après une première réaction négative de PIRQUET, on faisait, au bout de trois à sept jours, une réaction intradermique avec 0,1, 1 et 3 mgm. Je n'ai qu'exceptionnellement dépassé 3 mgm. Les injections étaient généralement faites à trois jours d'intervalle.

A la suite de ces épreuves tous les enfants, sauf trois, donnèrent une réaction positive. Comme en certains milieux on admet que 100 % des enfants atteints d'érythème noueux réagissent à la tuberculine, ces trois cas méritent une mention un peu plus détaillée.

Le premier concernait un enfant de quatorze ans (863/24). Traité pour diphtérie à l'Hôpital des Epidémies de Göteborg, il présentait à sa sortie un érythème noueux. Pendant trois semaines il garda le lit chez lui avec de la fièvre et son érythème qui disparut lentement; puis il demeura bien portant jusqu'au début de février 1923, époque où il fut pris, sans cause apparente, d'une fièvre de six semaines de durée. Il se présente à notre visite le 21 mars 1923; la réaction de PIRQUET est alors négative. Le 6 sept. la réaction fut répétée avec le même résultat. Le 5 mai 1924 il revient avec un érythème noueux typique; depuis quelques jours sa température est subfébrile. Le jour de son admission il a 37°,2 le matin. Efflorescences typiques étendues aux jambes et aux bras. Rien aux poumons. Réaction de PIRQUET négative. Le 19 mai, l'érythème recouvre les membres inférieurs tout entiers. Réaction de PIRQUET encore négative. Le 21 mai, une réaction intradermique avec 0,1 mgm est négative. L'enfant est maintenant afébrile. Le 23 mai, réaction de MANTOUX négative avec 3 mgm. Dans la suite l'état général reste bon.¹ En dépit de cette absence de réaction à l'égard de la tuberculine, je ne peux prétendre qu'il n'existait pas d'infection tuberculeuse. L'examen radiographique ne montrait rien de pathologique, mais d'autres circonstances permettent néanmoins de songer à la tuberculose. Un frère aîné est atteint de tuberculose pulmonaire depuis quelques années; la plupart du temps il a séjourné dans sa famille et, par occasion seulement, dans un sanatorium. Un autre frère, âgé de huit ans, s'est présenté, le 15 mars 1924, à l'Hôpital avec un érythème noueux qui, à tout prendre, reconnaît une base tuberculeuse, car on obtient alors un résultat fortement positif dès la première réaction de PIRQUET. La source d'infection étant si proche, puisque le frère aîné se

¹ Le 11 mai 1925 la réaction de PIRQUET fut fortement positive.

trouve être phthisique et que le jeune frère est atteint, lui aussi, par l'infection tuberculeuse, il y a toute raison de suspecter que le patient en cause hébergeait des bacilles tuberculeux, en dépit de son anergie.

Le second cas d'érythème noueux avec anergie tuberculinique concernait une fillette de douze ans (876/24). La mère a eu des hémoptysies répétées. Un oncle maternel est atteint de tuberculose pulmonaire et séjourne tantôt dans la maison où loge cette fillette, tantôt dans un sanatorium. Le 2 février 1924, l'enfant est amenée à la polyclinique, car elle tousse et paraît souffrante. En raison des dangers de contamination qu'elle court, on fait une réaction de PIRQUET; celle-ci est négative. Du reste, autant à l'examen clinique qu'en radiographie, les poumons ne présentent aucune lésion. Deux jours plus tard, le 5 février, on fait une réaction de Mantoux à 2 mgm avec un résultat également négatif. Dans la suite la fillette demeure bien portante jusqu'au 27 juillet 1924, date où elle contracte un érythème noueux. Elle vient à l'hôpital le 1^{er} août. Elle présente alors des efflorescences nodulaires sur les jambes et les bras. La réaction de PIRQUET est négative ce jour là. On la répète le 5 août, de nouveau sans résultat. Le 7 août, réaction de MANTOUX avec 1 mgm; elle est négative. Le 8 août on la recommence avec 3 mgm; elle est encore négative; elle l'est aussi le 10 août avec 10 mgm. Une semaine plus tard on fait une nouvelle réaction de MANTOUX avec 3 mgm, toujours avec résultat négatif, bien qu'il persiste encore des traces de l'érythème. Dans ce cas également on ne put découvrir d'altérations du hile pulmonaire par l'auscultation, la percussion ou les rayons de RÖNTGEN. Il n'en est pas moins remarquable que cette enfant, elle aussi, était exposée à l'infection tuberculeuse et, pour elle non plus, on ne peut rejeter la possibilité d'une contamination, puisqu'elle vivait dans un milieu si évidemment tuberculeux.

Le troisième cas était celui d'une petite fille de cinq ans (1307/24). En 1922, elle avait déjà présenté un érythème noueux; elle garda le lit peu de temps, avec de la fièvre, et fut traitée par un médecin. Pendant longtemps elle eut une tendance à faire des périodes fébriles de courte durée, imputables sans doute à de la nasopharyngite. C'est une crise fébrile de ce genre qui l'amène à notre consultation, le 12 mai 1924. La réaction de PIRQUET est négative. L'examen clinique ou radiographique des poumons ne révèle aucune lésion pulmonaire. Pendant l'été et l'automne elle se porte bien, mais est reprise de fièvre le 10 décembre 1924; le soir la température montait jusqu'à 39° ou 40°. Deux jours plus tard, elle offre un érythème noueux typique. A

son entrée à l'hôpital, le 15 décembre, la température est sub-fébrile. Sur l'avant-bras gauche existe une couple de petites efflorescences nodulaires; sur le bras et l'avant-bras droits on en trouve plusieurs d'absolument typiques; elles sont plus volumineuses et sensibles à la pression. Rien d'anormal du côté du cœur ou des poumons. Réaction de PIRQUET négative. On continue par des réactions de MANTOUX, à trois jours d'intervalle, avec des doses de 0,1, 1 et 3 mgm, mais sans résultat. D'après les idées régnantes sur la valeur du diagnostic par la tuberculine, il n'y aurait donc pas eu ici d'infection tuberculeuse. Mais cette enfant n'est pas exempte, elle non plus, des risques d'une contamination. Elle a en effet un oncle paternel qui, depuis 1920, est atteint de tuberculose; traité dans un sanatorium pendant un certain temps, il est venu à plusieurs reprises rendre visite à la famille de notre petite patiente et l'à elle-même plusieurs fois rencontrée.

Dans la littérature médicale il n'existe que de très rares données concernant des érythèmes noueux qui aient été soumis d'une manière aussi méthodique à l'épreuve de la tuberculine et qui aient fourni des résultats négatifs. Toutefois certains médecins ayant une grande expérience de l'érythème noueux ont eu l'occasion d'observer quelques faits de ce genre. Mais on ne saurait tenir compte des enfants atteints d'érythème noueux et chez lesquels on exécuta une, voire deux réactions de PIRQUET avec un résultat négatif; on ne doit accepter que les cas suffisamment éprouvés à l'aide de la tuberculine. De plus, comme le fait observer ERNBERG, il convient que l'épreuve soit faite durant le stade érythémateux. MORO et HILDEBRANDT ont en effet publié chacun un cas d'érythème ayant subi, sans réagir, des épreuves qui s'élevèrent jusqu'à un milligramme par voie intradermique; d'autre part, HEGLER a observé 3 patients éprouvés de la même façon et avec le même résultat. HAMBURGER a également rencontré un cas où les réactions furent négatives, en dépit de doses sous-cutanées très élevées de tuberculine.

Dans les faits que je viens de signaler il fut donc impossible de démontrer présence d'une infection tuberculeuse; par suite, il n'y avait peu de raison de les imputer à la tuberculose. Toutefois, en ce qui concerne mes 3 cas personnels,

L'un des deux cas précités, concernait un enfant entré à l'hôpital pour une pleuresie six mois après un érythème noueux; l'autre était celui d'un enfant soumis à la réaction une semaine après l'éruption. Il ressort du tableau qu'on examina 66 enfants durant la première semaine qui suivit l'apparition de l'érythème, 12 pendant la seconde, 8 pendant la troisième, 2 pendant la quatrième. Après deux et trois mois on a respectivement examiné 4 et 6 enfants. Tant que l'érythème persistait, les enfants, à une seule exception près, réagirent et même réagirent très énergiquement à la première réaction de PIRQUET. Dans le cas où la réaction de PIRQUET fut négative, une réaction de MANTAU fut positive.

De cette partie de mes documents que je viens de présenter il ressort que, *dans 3 cas seulement, la preuve d'une relation avec la tuberculose fit défaut; ces trois enfants avaient néanmoins vécu dans un milieu tuberculeux.* Au sujet des réactions positives il convient de noter que, dans près de la moitié des cas, les enfants n'avaient pas encore atteint l'âge scolaire, période où l'infection tuberculeuse est si commune. Ainsi donc, ma série entière d'enfants atteints par l'érythème noueux sauf les trois cas mentionnés au-dessus doit être considérée comme infectée par la tuberculose.

Avant l'éclosion de l'érythème noueux il est beaucoup moins aisé de démontrer aussi constamment l'existence d'une infection tuberculeuse par le moyen de la réaction à la tuberculine. J'ai eu l'occasion d'appliquer cette réaction à 26 enfants à des dates plus ou moins antérieures à l'apparition de l'érythème noueux. Dans la littérature médicale les données de ce genre sont extrêmement rares. Dans un cas ERNBERG trouva une réaction de PIRQUET négative sept jours avant l'éruption; par contre, dans un autre cas, la réaction était positive sept jours avant. COMBY parle d'un cas avec réaction négative avant et HOYER trouva sur lui-même à plusieurs reprises une réaction cutanée négative avant l'érythème noueux; mais elle devint fortement positive après l'éruption. ARONSON enfin a tout récemment publié un fait où des réactions répé-

tées de **PIRQUET** furent négatives de trois à quatre semaines avant l'érythème noueux, fortement positives une semaine après.

Dans ma propre série 12 enfants furent soumis à la réaction pendant la semaine ayant immédiatement précédé l'éruption et l'un d'eux donna une réaction négative sept jours avant l'éruption, mais une réaction positive de **MANTOUX** avec 0,1 mgm trois jours plus tard, donc quatre jours avant l'érythème noueux. Un autre enfant subit au total 7 réactions de **PIRQUET**, de **MANTOUX** ou percutanées, avec un résultat constamment négatif, et la dernière eut lieu cinq jours avant l'éruption. Les autres enfants subirent exclusivement la réaction de **PIRQUET** et le résultat fut alternativement positif ou négatif (voir Tableau II). Trois fois la réaction fut négative de trois à cinq jours avant l'éruption et neuf fois elle fut positive de deux à sept jours avant ce moment. A une date encore plus antérieure à l'éruption les réactions furent tantôt positives, tantôt négatives, le plus souvent pourtant de ce dernier genre.

Tableau II.

Résultats de la réaction à la tuberculine avant l'éruption.

	Temps écoulé jusqu'à l'apparition de l'éruption												
	Années			Mois			Semaines			Jours			
	2	1	$\frac{3}{4}$	$\frac{1}{2}$	3	2	4	3	2	7	6	5	4 3 2
+	1						1	1	1	1		1	3 2 2
-	1	2	3	1	1	1	1					1	1 1

De prime abord les données du tableau II paraissent quelque peu contradictoires; cependant, à les considérer de plus près, on leur découvre une excellente concordance. Si, comme point de départ, on prend le début des prodromes fébriles, au lieu de prendre l'apparition des efflorescences, on

trouve que la réaction à la tuberculine fut constamment positive chez les 11 enfants mis à l'épreuve pendant ce stade fébrile pré-éruptif, et cela peu importe que la réaction ait été cherchée à une époque plus ou moins antérieure à la sortie de l'éruption. Bien plus, un cas avec des prodromes fébriles anormalement prolongés fut soumis à la réaction un mois entier avant l'éruption et donna un résultat manifestement positif. Chez ce patient la température se tint autour de 39° depuis l'admission, date où se pratiqua la réaction à la tuberculine, jusqu'à l'apparition de l'érythème noueux.

Tableau III.

Résultats de la réaction à la tuberculine avant l'éruption, à l'égard du moment de l'apparition des prodromes fébriles.

	Avant le début de la fièvre	Après le début de la fièvre
+	2	11
--	13	0

En opposition avec ce fait que tous les enfants donnèrent une réaction positive durant le stade fébrile qui précéda l'érythème noueux, nous voyons que pas un seul des 3 enfants qui furent soumis à la réaction pendant la semaine qui précéda le début des prodromes fébriles ne donna de réaction positive. Ces enfants furent examinés de un à trois jours avant l'ascension thermique, au cours de laquelle l'éruption finit par se montrer. De plus, des 12 enfants qui subirent la réaction à une date encore plus antérieure au début de l'ascension thermique, tous, sauf 2, donnèrent un résultat négatif (voir tableau III). Sur ces 13 enfants avec résultat négatif 8 (dont 2 à deux reprises) avaient été soumis exclusivement à la réaction de PIRQUET. Pour les autres la réaction de MANTOUX avait été faite avec 1 mgm au plus.

Les 2 enfants qui réagirent positivement avec la réaction de PIRQUET sembleraient démontrer que la réaction à l'égard de la tuberculine donne des résultats variables avant les prodromes fébriles. Toutefois, si l'on étudie leur histoire de plus près, on constate que leur sensibilité à l'égard de la tuberculine avant l'érythème noueux doit se présenter sous un jour différent. En effet ces deux petits patients, après avoir subi la réaction de PIRQUET avec un résultat positif, contractèrent la rougeole immédiatement avant leur érythème noueux.

Observation 144/22. Garçon de huit ans. On apprend qu'il a déjà présenté un érythème noueux en décembre 1921; peu après il tombe de nouveau malade avec de la fièvre, de la toux et de la dyspnée. A son admission, le 27 février 1922, l'état général laisse à désirer, la température est subfébrile et les méthodes cliniques usuelles, ainsi que la radiographie démontrent l'existence d'altérations pathologiques dans la moitié supérieure du poumon droit. La réaction de PIRQUET est positive. Infection morbilleuse antérieure à l'admission. Le 11 mars, il existe de la conjonctivite; la toux est plus fréquente. Le 12 mars, exanthème morbilleux typique. Au cinquième jour la température tombe de nouveau, mais, deux jours plus tard, elle remonte et, au quatrième jour de cette poussée fébrile, se révèlent, avec une grande extension, les efflorescences d'un érythème noueux. La réaction de PIRQUET est encore positive.

Observation 755/24. Fillette de quatre ans et demi. Le père est atteint de tuberculose pulmonaire depuis 1919. En automne 1922, la fillette a un érythème noueux, bientôt suivi de symptômes intestinaux. Traitée dans le service de médecine du 26 janvier au 9 juin 1923 pour tuberculose ganglionnaire méésentérique et adénopathie trachéo-bronchique tuberculeuse avec sténose bronchique. Réaction de PIRQUET positive. Elle sort notablement améliorée et, dans la suite, demeure relativement exempte de symptômes jusqu'en avril 1924. Elle contracte alors la rougeole. A peine une semaine après la chute de la fièvre accompagnant la rougeole, elle redevient fébrile et un érythème noueux étendu se montre. Après quoi elle est atteinte d'ostéite tuberculeuse du rebord sous-orbitaire droit et l'état général s'affaiblit notablement.

C'est un fait bien connu que la rougeole diminue à un haut degré la sensibilité à la tuberculine chez les enfants

tuberculeux et, de deux à dix jours avant l'éruption, rend négative une réaction tout d'abord positive de PIRQUET. Pareil fait s'observe constamment dans les rougeoles qui n'ont pas été traitées par le sérum prophylactique. Or les enfants précédents n'ayant pas subi de traitement sérique, on en peut conclure que la réaction cutanée, si elle avait été recherchée après la sortie de l'exanthème morbillieux, aurait été négative. Dans le premier cas la rougeole apparut douze jours après une réaction positive de PIRQUET et l'érythème noueux apparut onze jours après l'éruption morbillieuse. Dans le second cas la rougeole survint à peu près un an après une réaction positive de PIRQUET et une semaine environ après l'exanthème morbillieux se montra l'érythème noueux. Bien que ces deux patients ne furent pas examinés immédiatement avant l'érythème noueux, on peut tout de même être certain que, chez eux également, la réaction cutanée aurait été négative et que, d'une manière générale, leur sensibilité à l'égard de la tuberculine aurait été très faible dans la semaine qui précéda l'érythème noueux. De tout ceci résulte que *la sensibilité à l'égard de la tuberculine fut nulle ou faible dans tous les 15 cas avant l'apparition de la fièvre due à l'érythème noueux.*¹

¹ On objectera peut-être que si les réactions avaient été recherchées d'un plus haute degré, les enfants se seraient montrés sensibles à la tuberculine. La sensibilité à la tuberculine est en effet quelque chose de relatif. On a bien souvent l'occasion de faire cette observation que, l'infection tuberculeuse une fois opérée, la réaction cutanée ne s'obtient qu'un certain temps après qu'on a pu démontrer l'infection par le moyen des injections intradermiques. Or il n'y a certainement aucune raison de penser qu'il en ait été autrement dans les cas dont je parle. Toutes les fois qu'on exécuta la réaction de MANTOUX, celle-ci se montra également négative. En complète opposition avec cette hyposensibilité à l'égard de la tuberculine se place la réaction habituellement et particulièrement forte qu'on obtient même avec la méthode de PIRQUET, après le début des prodromes fébriles. Bien qu'on ne puisse nier, qu'il soit peut-être même assez vraisemblable qu'une partie des enfants auraient réagi, si on leur avait inoculé de nouvelles doses de tuberculine, il n'en existe pas moins durant la période pré-fébrile, surtout en comparaison de la période fébrile, une hyposensibilité manifeste. *Il est évident que, avant la fièvre, l'organisme n'a pas encore atteint ce degré de sensibilité à la tuberculine qu'il semble atteindre très rapidement juste au moment de l'éclosion de la fièvre qui annonce l'éruption.*

D'autre part, tous les enfants soumis à la réaction après le début de la fièvre donnèrent une réaction positive, que la réaction ait été recherchée dès le début de la période fébrile ou plus ou moins longtemps après sont éclosion, ou bien encore que la réaction ait été exécutée avant ou après la sortie de l'éruption noueuse. *Il semblerait donc que ce soit à l'instant même où commencent les prodromes fébriles de l'érythème noueux que se place la limite entre le stade préallergique ou hypallergique, d'une part, et le stade allergique ou du moins celui où l'allergie augmente rapidement, d'autre part.* Par conséquent, chez nos jeunes tuberculeux, l'érythème noueux fut, en règle générale, comme le signal nous annonçant que l'organisme était maintenant en état de devenir ou de redevenir sensible à la tuberculine.

Ces constatations faut-il les imputer à un jeu du hasard ou bien les accepter comme l'expression d'une règle générale? L'avenir le dira. Pour ma part, j'ai la conviction qu'il les ratifiera. Les faits isolés qu'on a publiés relativement à la sensibilité des patients atteints d'érythème noueux à l'égard de la tuberculine ne font qu'augmenter ma conviction. L'enfant, par exemple, chez lequel ERNBERG trouva une réaction de PIRQUET positive sept jours avant l'érythème noueux avait une température de 38° à 39°; par contre, l'enfant dont la réaction de PIRQUET était négative sept jours avant l'éruption ne présentait pas encore de fièvre (il avait 37°,2) et ce fut seulement six jours plus tard que la température atteignit entre 38° et 39°; le jour où parut l'érythème noueux la réaction de PIRQUET était positive. Ces deux faits concordent absolument avec mes observations. Il en est de même du cas D'ARONSON: le 25 octobre et le 2 novembre, la réaction de PIRQUET est négative; la fièvre s'allume le 21 novembre, l'éruption sort le 24 et, le 30, la réaction de PIRQUET est fortement (30 × 45). Autant que je sache, on ne rencontre aucun fait en contradiction avec les vues que je viens d'exposer.

La conception de l'érythème noueux à laquelle conduisent ces observations — à savoir que la fièvre et l'éruption sont des phénomènes que bon nombre d'enfants tuberculeux mon-

trent à l'époque où apparaît l'allergie tuberculinique (voir plus loin) — rend peut-être plus intelligible et plus naturellement explicable une série de particularités se rapportant à la manière d'apparaître de l'érythème noueux. Et dans cette aisance à comprendre ou expliquer ces divers points on peut voir à son tour une preuve indirecte de la justesse de la conception. Je vais donc essayer maintenant de présenter sous ce nouveau jour quelques unes de ces particularités.

La conception que je défends concorde bien tout d'abord avec ce fait que l'érythème noueux est un phénomène surtout chez les enfants fraîchement contaminés par la tuberculose. Quand l'enfant vient de se contaminer, il n'est pas encore allergique, aussi bien à l'époque de l'infection que le mois ou les mois suivants. Vient alors la phase de l'immunisation tuberculeuse, phase pendant laquelle l'organisme devient allergique; c'est précisément le moment où se développe l'érythème noueux.

La même concordance se retrouve dans ce fait que l'érythème noueux est si commun chez l'enfant, relativement rare chez l'adulte. L'infection tuberculeuse se produit généralement durant l'enfance; c'est donc pendant cette période que nous devons nous attendre à voir se constituer une allergie tuberculinique. Comme on le sait, les sujets plus âgés sont déjà allergiques, c'est-à-dire qu'ils ont passé la période de l'érythème noueux. Cependant si, pour une raison ou une autre, leur allergie vient à diminuer, on retrouve, d'après la conception que j'ai exposée, de nouveau des conditions favorables au développement d'un érythème noueux qui accompagnera un relèvement de l'allergie (qu'on se rappelle les observations avec rougeole référés au-dessus).

Cette conception est également capable de nous expliquer pourquoi l'éruption de l'érythème noueux peut être provoquée par l'injection de la tuberculine. Sur 11 cas d'érythème noueux mis à l'épreuve de l'injection sous-cutanée de 0,1 à 1 mgm de tuberculine ERNBERG eut 5 rechutes de l'éruption. Je crois moi-même avoir constaté qu'une réaction tuberculinique peut être hâtée ou provoquée dans l'érythème noueux chez certains sujets prédisposés et des observations similaires ont été faites

par PFAUNDLER et KLEMENTSSON. C'est un fait connu que, généralement, une inoculation de tuberculine chez les infectés provoque rapidement une exagération de la sensibilité à la tuberculine. Par conséquent, la même circonstance apporte une augmentation de l'allergie par le moyen de l'injection de tuberculine et, du même coup, une condition favorable à l'éruption de l'érythème noueux.

En plein accord avec ma conception est cet autre fait que l'érythème noueux est souvent le premier symptôme annonçant la tuberculisaton d'un enfant, celui qui sert d'introduction à une série des manifestations tuberculeuses. *En lui-même l'érythème noueux est l'indice qu'un certain temps s'est écoulé depuis l'infection et que la tuberculose est entrée dans cette phase où l'on en peut voir se dérouler éventuellement les diverses conséquences.* La tuberculose ne peut apparaître avant l'infection et l'infection ne crée pas de symptômes pathologiques avant l'allergie (DEBRÉ et LAPLANE).

La théorie en cause trouve encore sa confirmation dans ce fait d'expérience que l'érythème noueux est l'avant-coureur habituel des maladies tuberculeuses, mais qu'il est relativement rare avec une tuberculose déjà existante. Les sujets en pleine évolution tuberculeuse ont déjà, à peu d'exceptions près, une allergie tuberculinique manifeste. C'est pour cette raison que dans nos sanatoria l'érythème noueux est une complication si rare de la tuberculose pulmonaire. Toutefois l'érythème noueux peut survenir même chez ceux qui sont déjà tuberculeux; chez les tuberculeux, comme on le sait, la sensibilité à la tuberculine peut varier pour différentes raisons. Comme exemple d'érythème noueux chez des sujets déjà tuberculeux nous avons les 2 cas de rougeole plus haut relatés. Ces deux enfants avaient contracté leur tuberculose à une date antérieure, mais après un érythème, lequel, ainsi qu'il arrive si communément, servit d'introducteur aux manifestations de la tuberculose; ces enfants devinrent donc pour un temps allergiques. Vint ensuite la rougeole qui entraîna une anergie ou une hypergie après cela une allergie, et c'est alors que se développa

l'érythème noueux. En voici un autre exemple de rougeole suivie d'érythème noueux.

Obs. 256/24. Petite fille de deux ans et demi, vivant dans un milieu tuberculeux. Fin décembre 1923, elle contracte la rougeole. Quelques jours après la défervescence, elle est reprise de fièvre, puis un érythème noueux survient au début de janvier 1924. Aussitôt après elle est atteinte de tuberculose miliaire.

Des cas de ce genre ont été décrits, entre autres, par POLLAK, JOYNT, WEILL et GARDÈRE, KUHN. Comby a observé une rougeole intercalée entre deux attaques d'érythème, ainsi qu'il en arriva dans les deux faits personnels mentionnés plus haut. Comme on le sait, d'autres maladies infectieuses aiguës peuvent agir de même et diminuer l'allergi, bien qu'à un plus faible degré que la rougeole. Il y a là peut-être une explication de ce que l'érythème noueux s'observe de temps à autre après une angine, la diphthérie, la scarlatine etc. . . . ou encore de ce que l'érythème noueux apparaît quelquefois sous forme d'endémies énigmatiques à l'intérieur d'une famille ou d'une école. Si une maladie fébrile aiguë survient dans ces milieux d'enfants, milieux infectés par la tuberculose, éventuellement non encore allergiques, et si cette infection occasionne une réapparition ou une rapide augmentation d'allergie, on obtient les conditions voulues pour que l'érythème noueux — qui en soi n'est pas une entité pathologique contagieuse — puisse apparaître simultanément chez plusieurs membres des milieux en cause. Toutefois, quand il s'agit des frères ou sœurs d'une même famille, je ne prétends pas qu'une infection tuberculeuse grave et à peu près contemporaine ne puisse également aboutir à l'éclosion presque simultanée d'érythèmes noueux.

Tout récemment les enfants d'une famille infectée par la tuberculose m'ont offert une nouvelle occasion d'étudier pareille accumulation de cas d'érythème. Autrefois j'ai relaté deux endémies de ce genre dans des familles tuberculeuses. Ici l'on comptait 6 enfants âgés respectivement de seize, quatorze, onze, neuf, huit et six ans. L'enfant de onze ans, une fille, séjournait à la campagne. Tous jouissaient antérieurement d'une bonne santé à l'exception de l'aîné, atteint d'une affection cardiaque

congénitale. La mère se mit à tousser et tomba malade à la fin de l'année 1923; en mai de l'année suivante, le médecin diagnostiqua une tuberculose pulmonaire. Elle entra dans un sanatorium au début de juin. Du 28 mai au 2 juin, tous les cinq enfants demeurés à la maison tombèrent malades avec de la fièvre. Cette fièvre de caractère, semblait-il, endémique fit songer à la dothiéntérie et les enfants furent envoyés à l'Hôpital des Epidémies avec ce diagnostic. Les signes d'une fièvre typhoïde faisaient pourtant défaut et, trois à quatre jours plus tard, les quatre plus jeunes présentaient un érythème nouveau. Il devenait évident que leur fièvre était imputable aux prodromes fébriles de l'érythème nouveau. L'aînée ne présenta jamais d'éruption nodulaire, mais elle garda pendant longtemps une fièvre élevée sans lésion locale démontrable; à l'autopsie, on lui trouva une endocardite aiguë greffée sur la malformation congénitale du cœur. Il est vraisemblable que dans cette famille les enfants avaient été infectés par la mère dont la tuberculose pulmonaire, pour une raison ou une autre, avait bien pu acquérir une haute contagiosité. La réaction contre cette infection prit, au bout d'un certain temps, la forme d'une fièvre, au cours de laquelle ce montra l'érythème nouveau. Ce qu'il y a de remarquable, c'est que l'aînée contracta non pas un érythème nouveau, mais une ascension thermique contemporaine de celle des autres enfants. Le fait qu'à l'autopsie on lui découvrit une endocardite aiguë donne quelque peu matière à réflexion, quand on songe qu'une théorie autrefois courante soutenait la nature rhumatismale de l'érythème nouveau.

Il arrive du reste de temps à autre que, dans ces épidémies d'érythèmes nouveaux, certains enfants développent un érythème nouveau après une évolution fébrile plus ou moins longue, pendant que les autres enfants présentent simplement de la fièvre, sans érythème nouveau. C'est ainsi que, dans la relation d'une épidémie d'érythème nouveau, APERT relevait que plusieurs enfants eurent un érythème nouveau, mais que d'autres n'eurent que de la fièvre, laquelle à cette époque passa pour une dothiéntérie. GENDRON observa également une famille où 3 enfants sur 6 contractèrent un érythème nouveau; les trois autres eurent en même temps de la fièvre, mais pas d'érythème. Je serais porté à considérer ces manifestations fébriles, chez les enfants non érythémateux, comme l'expression d'un même phénomène, à savoir la réaction de l'organisme contre l'in-

fection tuberculeuse, une fois que la période d'incubation est passée, c'est-à-dire après qu'une quantité suffisante des anticorps s'est peu à peu constituée pour rendre la réaction possible.

Il se peut que les fièvres d'invasion de ce genre dans la tuberculose soient plus communes qu'on ne l'imagine, bien qu'elles n'aillent pas toujours de pair avec l'érythème noueux. Si l'on veut comparer ces fièvres avec celles qui précèdent l'érythème noueux, il faut démontrer qu'on retrouve de part et d'autre les mêmes conditions relativement à la sensibilité à la tuberculine, c'est-à-dire réaction négative avant et positive après la fièvre. Chez les enfants plus âgés ou les adultes il est très difficile de contrôler un semblable phénomène, mais la chose peut devenir plus facile, quand il s'agit de tous jeunes enfants et surtout d'enfants vivant dans un milieu hospitalier.

A propos de cette question il existe en effet une série d'observations du plus haut intérêt. L'autrichien KOCH est sans doute le premier dont l'attention fut attiré par cette fièvre initiale — comme il l'appelait — chez les tous jeunes enfants contaminés par la tuberculose. Dans 3 cas, sept semaines environ après l'infection, il vit survenir un état fébrile sans autre cause apparente que l'infection tuberculeuse. Dans le premier cas une réaction de PIRQUET avait été faite sept semaines avant l'écllosion de la fièvre et avec un résultat négatif; au cours de la fièvre la réaction de PIRQUET devint positive. Dans le second cas, deux réactions cutanées furent respectivement négatives quatre et trois semaines avant la fièvre; une troisième réaction, faite au cours de la phase fébrile, fut positive. Dans le troisième cas cinq réactions cutanées, faites à une semaine d'intervalle environ — et la dernière, quelques jours seulement avant la fièvre — eurent un résultat négatif; pendant et après la fièvre la réaction de PIRQUET fut positive. Le dernier cas de KOCH au moins, où l'on exécuta les réactions avec une extrême minutie, présente, sous le rapport de l'allergie, des conditions absolument identiques à celles de la «fièvre d'érythème noueux» de mes observations personnelles. De beaux exemples de fièvre d'invasion ont été récemment rapportés par les français DEBRÉ et LAPLANE. Dans un mémoire

des plus intéressants ces deux auteurs parlent de 6 enfants infectés par leurs parents tuberculeux. Chez ces enfants, avec un intervalle régulier d'une semaine, on pratiqua des réactions cutanées; au début elles furent négatives; vint ensuite une période fébrile d'environ quatre jours, parfois beaucoup plus longue, au cours ou à la suite de laquelle les réactions cutanées devinrent positives. La similitude des conditions entre ces faits et mes cas d'érythème noueux est frappante: d'abord un stade d'anergie ou d'hypergie, puis un stade allergique et,



Fig. 1.

s'intercalant entre les deux, une période fébrile. La ressemblance est encore plus frappante, si l'on considère que, chez ces jeunes enfants atteints d'une fièvre d'invasion, on rencontre souvent aussi des symptômes cliniques pulmonaires, voire des altérations du hile démontrables par la radiographie, altérations des plus communes dans l'érythème noueux. Tout dernièrement j'ai eu moi-même l'occasion d'observer un cas semblable à ceux de DEBRÉ et LAPLANE, avec cette différence qu'il s'agissait ici d'un enfant légèrement plus âgé.

Obs. 133/25. Petit garçon de deux ans, traité pour diabète à l'Hôpital des Enfants de Göteborg. De son observation clinique nous extrairons simplement ce qui suit. Dans la famille ou son

entourage le plus immédiat il n'y pas de tuberculose. Antérieurement l'enfant était tout à fait bien portant. Au milieu de décembre 1924 les parents s'aperçoivent qu'il commence à éprouver une soif extrêmement vive, que la quantité d'urine augmente considérablement, qu'il maigrit et que son humeur devient maussade. Admis pour diabète le 7 janvier 1925. Il est alors un peu maigre, mais dans l'ensemble bien développé; l'état général est bon et il n'existe aucun symptôme comateux. Les urines contiennent 6 % de sucre. Après un jour de diète absolue il n'est déjà plus glycosurique et le taux du sucre du sang est

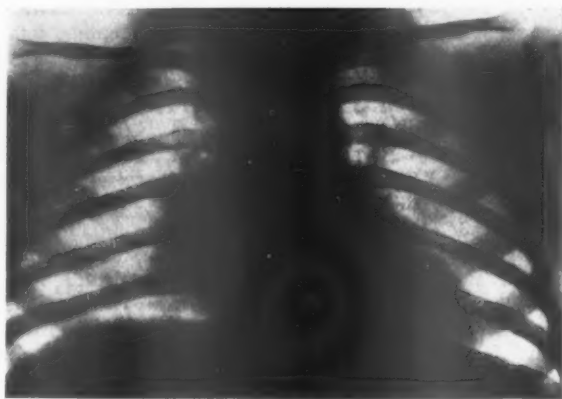


Fig. 2.

normal. La réaction au chlorure de fer est positive. Rien à noter du côté des organes internes par les moyens cliniques usuels. Au début le traitement du diabète ne cause pas grande difficulté. La tolérance pour les hydrocarbonés augmente rapidement sous l'influence d'un régime pauvre en albuminoïdes et, un mois seulement après l'admission, l'enfant tolère 100 gm de pain par jour; le taux du sucre du sang continue à demeurer bas et il n'y a pas de acétonurie. Il s'agissait bien ici d'un métabolisme diabétique véritable, car, dès que le régime, surtout concernant les albuminoïdes, devint moins sévère, par égard pour l'infection tuberculeuse, l'enfant ne tarda pas à être repris de glycosurie, de acétonurie et d'hyperglycémie et, en l'absence d'insuline il tomba dans un état précomateux. Par la suite il fut traité à l'insuline.

Lors de son admission, le 7 janvier, on exécute une réaction de PIRQUET, laquelle est négative. Une semaine plus tard, le 14 janvier, on recommence: la réaction est encore négative. La température de l'enfant qui, depuis l'admission, n'a présenté que des variations insignifiantes par rapport à la normale et sans dépasser $37^{\circ},6$, commence, le 24 janvier, à monter, puis à osciller autour de 38° ; à ce moment (29 janvier) la réaction de PIRQUET devient fortement positive. La semaine suivante la température monte encore, atteint 40° (chiffre maximum), puis s'abaisse avec des oscillations irrégulières jusqu'au 21 février; elle devient alors tantôt sub-, tantôt afébrile. La réaction de PIRQUET, recherchée à plusieurs reprises, est continuellement positive. Alors que la température avait commencé à monter pour la première fois, l'état général de l'enfant s'était manifestement aggravé: il était devenu torpide, indifférent, pâle, semblait aller de mal en pis et présentait une tendance à ne pas retenir ses matières. Tout ce temps néanmoins il était aglycosurique, exempt de acétonurie et d'hyperglycémie; le taux du sucre du sang était même bas. Aucun symptôme local ne donnait avec évidence la raison de sa fièvre. Ce fut seulement au bout de deux semaines environ que, à la suite d'une épidémie grippale, il contracta une angine catarrhale. Une radiographie des poumons montrait simplement une légère accentuation de l'image (hyperémie) au niveau du hile droit (Fig. I). A peu près une semaine plus tard, cette accentuation de l'image radiographique du côté droit s'était encore exagérée et constituait maintenant (Fig. II) une très forte et très évidente condensation qu'il était aisé d'apercevoir; un mois plus tard, elle s'était peut-être légèrement atténuée.

Voici donc un petit garçon de près de deux ans qui, après trois semaines environ de séjour hospitalier, commence à présenter de la fièvre sans raison apparente. En même temps on constate que les réactions cutanées, exécutées à plusieurs reprises et jusque là négatives, sont devenues positives et continuent à l'être même après la disparition de la fièvre qui a duré trois semaines environ. A la suite de l'apparition de l'allergie et de la fièvre survient une condensation très nette au niveau du hile droit. Cette situation concorde absolument avec celle des cas publiés par DEBRÉ et LAPLANE. On ne découvre à la fièvre aucune autre cause possible que la contamination tuberculeuse devenue manifeste.

Il est intéressant de noter dans ce cas la source de la

contagion. Lors de l'admission du petit patient, la mère niait la possibilité d'une contamination. Dans la suite pourtant elle se rappela que, le 29 novembre 1924, elle avait reçu la visite d'une voisine, poitrinaire, avec laquelle elle n'avait que des relations distantes. Cette femme était ce jour-là très fatiguée et pria la mère de se charger d'un achat qu'elle-même n'avait pas la force d'aller faire. La mère s'absenta une heure, temps pendant lequel cette femme poitrinaire surveilla l'enfant. Ni avant, ni depuis elle n'avait eu de relations avec lui. Selon toute apparence l'enfant contracta l'infection ce jour-là, 29 novembre 1924. Le 24 janvier 1925 débuta la période fébrile et, le 29 janvier, la réaction de PIRQUET était positive, c'est-à-dire, huit semaines après l'infection. Il n'est pas sans intérêt de constater que cette durée d'incubation concorde à peu près avec celle trouvée non seulement par KOCH dans ses 3 cas, mais par d'autres observateurs, tels UFFENHEIMER, KNÖPFEL-MACHER.

Si je me suis quelque peu étendu sur le fait précédent, c'est qu'il est remarquable à plusieurs égards. En effet, chez un enfant de cet âge on ne peut que rarement donner aussi exactement la date de l'infection. Ici les conditions ressemblent certainement beaucoup à celles de l'érythème noueux, abstraction faite de l'éruption: avant la fièvre, réaction cutanée négative, puis fièvre avec réaction cutanée positive et gonflement des glandes du hile.

Naturellement ce n'est pas toujours ainsi, par une période fébrile, que l'allergie tuberculinique se révèle. La fièvre n'a certainement rien d'obligatoire. C'est plutôt le contraire qui semble la règle. HESS, qui observa 7 jeunes enfants infectés par une infirmière poitrinaire, ne trouva chez aucun d'eux des signes pathologiques quelconques durant la phase préallergique ou à l'époque où survint l'allergie. KLEINSCHMIDT, lui non plus, ne parvint pas à découvrir de fièvre initiale chez un jeune patient qu'il observa. Sur 15 cas d'infection nosocomiale se rapportant à de jeunes enfants, SCHLOSS rencontra de la fièvre chez 5, de huit à dix semaines après l'infection, et, sur les 11 cas de GUTOWSKI, il y en eut 7 à présenter une légère éléva-

tion de température après un intervalle variant entre trois à sept semaines et huit à treize semaines, élévation qu'UFFENHEIMER attribue à la fièvre initiale. KNÖFFELMACHER et UFFENHEIMER ont également observé des périodes fébriles deux mois environ après l'infection. Du reste, avec quelle facilité une fièvre d'invasion ne pourrait-elle pas se dérober sous l'une quelconque de toutes ces courtes périodes fébriles qui passent, chez les jeunes enfants, pour des infections aiguës des voies respiratoires supérieures! Pour interpréter exactement la cause de la fièvre, il faut être en mesure d'observer minutieusement les enfants, comme dans un établissement hospitalier, et les mettre systématiquement à l'épreuve de la tuberculine. Un stade fébrile apparaîtra-t-il ou non au moment où l'allergie se constitue dépend vraisemblablement pour beaucoup des facteurs individuels, peut-être aussi de la virulence des bacilles et de la puissance des forces qu'oppose l'organisme au moment où ce dernier devient sensible à la tuberculine. La réaction de l'organisme à l'égard du poison tuberculeux, nous dit UFFENHEIMER, varie manifestement et du tout au tout suivant les différents sujets, car elle dépend de l'état de la nutrition, des maladies intercurrentes, de la constitution, de l'âge et de la dose de la matière infectieuse.

Qu'il y ait une grande part d'individualité dans l'apparition de l'érythème noueux est un fait bien connu. Cette prédisposition individuelle est peut-être en relation avec une certaine aptitude de telles ou telles peaux à réagir. NOBEL et ROSENBLÜTH ont démontré que les enfants atteints d'érythème noueux ont souvent du côté de leur peau une capacité réactionnelle, non spécifique, extraordinairement développée, capacité qui se peut démontrer plusieurs années encore après leur érythème. Bref, nombre d'enfants sont prédisposés plus que les autres à contracter l'érythème noueux. Comparons, à titre d'exemple, les 2 cas de rougeole plus haut relatés et qui tous deux s'accompagnèrent d'un repris d'érythème nodulaire. Il est du reste fort commun que, dans une même famille, plusieurs frères ou sœurs le contractent. Il est également fort commun d'apprendre que la mère de ces enfants en a été atteinte dans sa

jeunesse ou que d'autres proches parents le furent. D'un pays à l'autre on observe même des variations dans la fréquence de l'affection. En Hongrie, par exemple, l'érythème serait, paraît-il, assez rare; il en serait de même en France et, en Allemagne, il est notablement moins répandu que chez nous, en Suède.

C'est absolument comme si la façon de réagir d'un individu faisait que, dans certains cas, nous ne parvenons pas à découvrir de phénomènes pathologiques quelconques entre l'infection tuberculeuse et l'allergie, alors que, dans d'autres cas, nous voyons de la fièvre accompagner l'érythème noueux et, dans d'autres cas encore, uniquement de la fièvre. Pratiquement parlant, l'infection tuberculeuse est une infection qui s'en prend à tous les hommes. Mais un certain nombre seulement des infectés ont une fièvre d'invasion et un moindre nombre encore présentent en même temps cet exanthème que nous appelons l'érythème noueux. En règle générale — et d'exception positive nous n'en connaissons pas — on peut dire que les tous jeunes enfants infectés par la tuberculose n'ont pas d'érythème noueux pendant leur fièvre d'invasion.

De même que la fièvre d'invasion passe facilement inaperçue, de même n'est-il pas rare sans doute que l'éruption de l'érythème noueux soit elle-même insignifiante ou si peu typique qu'elle passe inaperçue. Au moins dans mon hôpital, nous recevons des enfants pour fièvre et, en les examinant, nous leur découvrons des efflorescences nodulaires si discrètes et si peu gênantes qu'elles échappèrent non seulement au médecin qui nous adressa le patient, mais encore à l'enfant lui-même et à ses parents. Comme on le sait, l'étendue et l'intensité des efflorescences offrent des variations très considérables allant des petites formations papuleuses indolentes, rose pâle, occupant le tibia, jusqu'à de larges infiltrats, rouge bleuâtre, très sensibles à la pression, recouvrant la plus grande partie des membres et même d'autres parties du corps, par exemple, le dos et la face. Avec des efflorescences insignifiantes le diagnostic sera naturellement extrêmement difficile et c'est la localisation sur la face antérieure des jambes, mais surtout

peut-être la forte allergie tuberculinique qui permettra parfois, avec certaines réserves, de les imputer à l'érythème noueux. Dans ces cas pourtant le tableau classique de l'érythème noueux est éphémère et l'on a généralement besoin d'un bon entraînement pour y reconnaître des efflorescences comparables à celles de l'érythème noueux. Mais les variations de ces phénomènes cutanés, sous le rapport de l'intensité et de l'étendue, peuvent très certainement aller encore plus loin; les manifestations cutanées elles-mêmes peuvent être si peu apparentes qu'elles

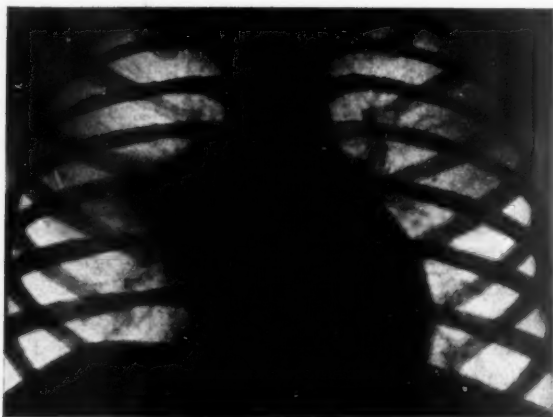


Fig. 3.

en deviennent indémontrables à l'inspection ou au palper, autrement dit, qu'elles finissent par manquer totalement. En pareil cas nous avons une maladie fébrile aiguë s'accompagnant d'une allergie tuberculinique accusée, éventuellement aussi d'un processus pathologique du hile pulmonaire, bref le type d'une fièvre d'invasion, absolument comme dans l'observation dont je relatais plus haut les détails. De même que la fièvre n'est pas un phénomène obligatoire dans le développement de la tuberculose à l'intérieur de l'organisme, de même les manifestations cutanées qui parfois succèdent à la fièvre ne sont pas non plus, en cas de fièvre, un phénomène obligatoire.

On recueille parfois dans une même famille des observations qui plaident en faveur de la justesse de cette hypothèse et telles que celles-ci: après avoir joui d'une excellente santé, deux enfants acquièrent à peu près simultanément une tuberculose fébrile aiguë du hile, mais chez l'un d'eux seulement la fièvre se combine à une éruption nodulaire. En voici un exemple:

Obs. 998/24. Une fillette de huit ans tombe malade le 1^{er} septembre 1924; elle a de la fièvre, des céphalées et des douleurs

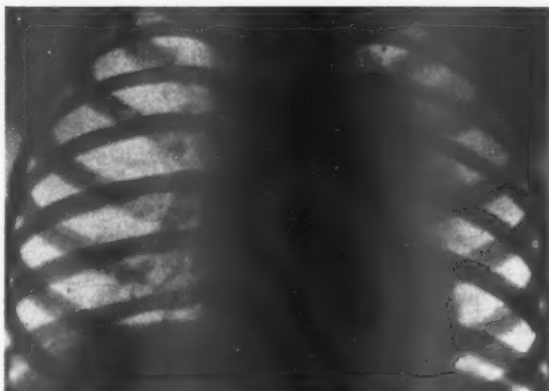


Fig. 4.

vagues dans l'abdomen. On l'envoie à l'hôpital au huitième jour avec le diagnostic de «tuberculose des ganglions mésentériques(?) et anémie grave». La température se tenait entre 38° et 39°. L'enfant est maigre et pâle. Les organes internes ne présentent aucune altération perceptible. A l'examen radiographique des poumons on observe une forte condensation dans le tiers moyen du champ pulmonaire droit (Fig. III). Réaction de PIRQUET fortement positive. A la partie antérieure de la jambe gauche se voit une couple d'efflorescences, grosses comme un pois, infiltrées, rouges, un peu douloureuses, proéminentes. Quatre jours plus tard, elles ont disparu; elles n'avaient été remarquées ni par les parents de la fillette, ni par le médecin qui l'avait envoyée. La vitesse de sédimentation du sang était de 48 mm.

Déferescence au bout de dix jours. Dans la suite l'état général demeure extrêmement bon, mais l'infiltration du hile droit persiste aujourd'hui encore, après six mois écoulés. Cette enfant avait donc un érythème noueux extrêmement discret et une tuberculose du hile droit. Au milieu d'octobre, un grand mois après que cette enfant était tombée malade, sa sœur, âgée de trois ans (obs. 1173/24) doit s'aliter avec des symptômes généraux et de la fièvre; son examen la montre également en puissance d'infection tuberculeuse (réaction de PIRQUET fortement positive); la température oscille entre 38° et 39° ; pas de symptômes physiques du côté des organes internes, mais, à l'examen radiographique, on voit une grande ombre dense occupant la partie interne et supérieure du champ pulmonaire gauche (Fig. IV). Vitesse de sédimentation du sang: 58 mm. Soit avant, soit maintenant pendant la fièvre, en dépit d'examens répétés, on ne découvre pas trace d'efflorescences ni sur les jambes, ni sur aucune autre partie du corps. La déferescence produit après un mois d'hospitalisation; dans la suite l'état général demeure excellent, mais l'infiltration du hile persiste.

Au cours de septembre et octobre ces deux sœurs tombent donc toutes les deux malades d'une tuberculose aiguë du hile. Dans la famille, jusqu'ici, il ne s'est jamais produit de cas de tuberculose; mais la source extrafamiliale de la contagion est démontrable; en effet, depuis juin 1924 ou à peu près, la famille reçoit la visite d'une voisine poitrinaire. Ici donc, comme il arrive si souvent avec l'érythème noueux, il existait en somme une infection de fraîche date. Quelque temps après cette contamination, la sœur aînée présente de la fièvre, des altérations visibles du hile et un érythème noueux; la cadette a de la fièvre, une tuberculose du hile, mais pas d'érythème. Dans les deux cas l'évolution est identique. Là dessus, disparition de la fièvre après deux semaines, en dépit de la persistance des altérations du hile et amélioration continue de l'état général; au début, on observait de plus une grande vitesse de précipitation du sang. Tout semble plaider en faveur de l'idée que, dans le premier cas, l'érythème noueux jou, en lui-même, un rôle de second ordre; l'évolution n'aurait sans doute pas été différente, si l'érythème noueux avait fait défaut dans ce premier cas ou si, au contraire, il s'était montré

dans le second. *Ce n'est pas l'érythème noueux qui occasionne une activation ou une manifestation de la tuberculose, c'est la tuberculose qui, après la réalisation de l'infection et en entrant dans sa phase secondaire, occasionne la fièvre et l'érythème noueux.* L'éruption nodulaire n'est en somme qu'un phénomène particulier, bien que non exceptionnel, associé aux manifestations tuberculeuses primitives aiguës de cette période.

Ce qu'il y a de typique dans les altérations du hile qui accompagnent l'érythème noueux, c'est leur nature aiguë; elles surviennent très rapidement avec une fièvre plus ou moins élevée; mais, de même que toutes les tuberculoses ganglionnaires bronchiques, elles appartiennent à une période de la vie où les lésions sont habituellement d'une très bonne nature et se résorbent progressivement après la disparition de l'érythème noueux. Leur nature aiguë et leur régression souvent très rapide, après l'érythème noueux, ont même été cause que le lien les unissant à cette dernière affection a été entièrement méconnu et l'on a imputé à l'érythème noueux la rapide disparition de ces altérations. Ce qu'il y a encore de caractéristique dans l'érythème noueux, c'est la grande vitesse de sédimentation du sang, souvent plus de 100 mm, et l'abaissement progressif de la température qui, après six semaines ou guère plus, revient à la normale, à moins de complications.

Cette même évolution morbide n'est nullement exceptionnelle dans la tuberculose ganglionnaire bronchique aiguë, bien que dans ce cas les enfants ne présentent pas trace d'érythème noueux. La maladie débute sous une forme aiguë ou subaiguë; à ce qu'il semble, il se produit un gonflement aigu des glandes bronchiques avec une fièvre souvent élevée et le cortège habituel des symptômes généraux pendant quelques semaines; puis les glandes se font peu à peu de moins en moins volumineuses, en même temps que l'état général s'améliore rapidement. Même en ce cas on trouve presque toujours une très grande vitesse de sédimentation des globules du sang avec une courbe de sédimentation qui revient à la normale après six à huit semaines. Les faits que je vise ont ceci de caractéristique que l'état morbide en cause est le premier symptôme de la

tuberculeuse; antérieurement les enfants n'ont pas eu le moindre indice d'une infection tuberculeuse. Ce sont ces formes de tuberculose ganglionnaire bronchique que j'identifie volontiers avec celles qui surviennent dans l'érythème noueux.

D'après les observations et les considérations que je viens de développer, l'érythème noueux apparaissant sur une base tuberculeuse serait un phénomène se montrant éventuellement à l'instant où l'organisme devient allergique; il est, si l'on peut dire, l'exanthème de la tuberculose. Ainsi en est-il dans les fièvres éruptives où l'éruption cutanée apparaît une fois qu'un certain temps s'est écoulé depuis l'infection. Le temps qui s'écoule entre l'infection tuberculeuse et l'éruption noueuse doit être envisagé comme la véritable période d'incubation de la tuberculose, période absolument comparable à la période d'incubation des fièvres éruptives. L'exanthème de ces dernières est lui-même considéré par PIRQUET comme un phénomène anaphylactique et nombre des observations qu'on peut recueillir au moment de la sortie de l'érythème noueux donnent également l'impression d'une anaphylaxie. Comme on le sait, ERNBERG range l'érythème noueux parmi les phénomènes anaphylactiques et les explications offertes dans le présent travail ne sont en elles-mêmes qu'un développement des conceptions d'ERNBERG et une justification nouvelle de la correction de ses vues.

Le phénomène primaire est l'infection tuberculeuse. Un peu plus tard les enfants deviennent allergiques, habituellement sans que le fait se trahisse du côté de l'état général. Dans bien des cas cependant la réaction de l'organisme contre le virus est extrêmement violente; l'allergie se constitue subitement; le moment où elle s'établit se révèle par une fièvre de plus ou moins longue durée. Chez nombre d'enfants la violence de cette réaction se traduit en radiographie par une tuméfaction aiguë des ganglions du hile, mais souvent on ne découvre aucune altération anatomique positive soit dans les ganglions du hile, soit ailleurs. Certains enfants qui acquièrent ainsi leur allergie sous une forme anaphylactique contractent simultanément un érythème noueux, qu'il existe ou non des altérations anatomiques constatables.

Bibliographie.

- APERT: Korrespondenzblatt f. Schweizer Ärzte. T. 20. 1890.
ARONSSON: Acta Medica. T. 61.
COMBY: Arch. Méd. des Enfants. T. 26.
DEBRÉ et LAPLANE: Presse Médicale 1924.
ERNBERG: Jahrb. f. Kinderheilk. T. 95. 1921.
GENDRON: Soc. Méd. des Hôp. 1920.
GUTOWSKI: Zeitschr. f. Kinderheilk. T. 22. 1919.
HEGLER: Ergebnisse der Inn. Med. u. Kinderheilk. T. 12. 1913.
HILDEBRANDT: Münch. med. Wochenschr. 1907.
HOYER: Acta Medica. T. 57. 1923.
JOYNT: Brit. med. Journal. 1911.
KLEINSCHMIDT: Monatschr. f. Kinderheilk. T. 13.
KNÖPFELMACHER: Cit. KOCH.
KOCH: Zeitschr. f. Kinderheilk. T. 13.
KUHN: Arch. f. Kinderheilk. T. 36. 1903.
MORO: Münch. med. Wochenschr. 1913.
NOBEL et ROSENBLÜTH: Zeitschr. f. Kinderheilk. T. 38.
PFAUNDLER: Münch. med. Wochenschr. 1924.
POLLAK: Wien, klin. Wochenschr. 1912.
SCHLOSS: Jahrbuch f. Kinderheilk. T. 85. 1917.
UFFENHEIMER: Arch. f. Hygiene. T. 93. 1923.
WALLGREN: Acta Pædiatrica. T. 2. — Bibliotek f. therapi 1924. — Beiträge zur Klinik der Tuberkulose. T. 57 et 60.
WEILL et GARDÈRE: Rev. de Méd. T. 33. 1913.
-

Notes sur le radio-diagnostic de la tuberculose infantile.¹

Par

ARVID WALLGREN.

En médecine interne, semble-t-il, il est peu de terrains où notre diagnostic dépende de l'examen radiographique à un degré aussi élevé que pour la tuberculose intrathoracique de l'enfance. A l'heure actuelle nous ne pouvons nous passer de cette méthode d'examen et c'est à elle que nous sommes redevables, pour une grande part, de nos connaissances actuelles sur la maladie. Mais si les rayons de Röntgen sont pour nous un auxiliaire précieux, ils exigent de la part de celui qui les utilise une connaissance exacte des possibilités qu'ils nous offrent, des limites de leur emploi et des erreurs dont ils peuvent être la source. Or malheureusement il n'en a pas toujours été ainsi. Grâce à des vues par trop optimistes sur la valeur diagnostique de l'examen radiographique dans la tuberculose infantile, grâce encore à des appréciations trop hâtives des résultats de l'examen, la méthode s'est discréditée en beaucoup d'endroits, à tel point qu'elle ne semble plus valoir la peine ou les sacrifices pécuniaires qu'entraîne l'examen radiographique d'un enfant soupçonné de tuberculose. De cet état d'esprit des spécialistes de la tuberculose sont assurément responsables; s'appuyant en effet d'une manière exclusive sur l'expérience qu'ils avaient acquise dans le diagnostic de la tuberculose des adultes, ils ont voulu sur cette base interpréter les images

¹ D'après une communication au IV^e Congrès Scandinave de Tuberculose, Stockholm, août 1925.

radiographiques des enfants. La tuberculose infantile n'est certainement pas à considérer uniquement comme une tuberculose d'adultes en miniature. Chez l'enfant nous voyons la tuberculose à son premier stade, chez l'adulte, à son stade final; ce sont aux deux âges des processus entièrement différents; par conséquent ce sont des lésions toutes différentes qu'on doit s'attendre à rencontrer lors de l'examen radiographique.

M'étant rendu compte qu'un exposé du diagnostic radiographique de la tuberculose infantile serait le bienvenu pour plusieurs de nos médecins, je vais entreprendre la tâche, nullement aisée, de présenter un semblable exposé. Toutefois je m'abstiendrai de décrire d'une manière exhaustive la technique et tous les détails de cette méthode d'examen; ce ne serait qu'une longueur inutile et une répétition de ce qu'on peut lire dans tous les manuels de röntgenologie. En échange j'exposerai une partie de l'expérience que j'ai acquise de la tuberculose infantile après plusieurs années d'étude; je m'attacherais surtout à faire ressortir les points qu'on me semble négliger ou ne considérer qu'avec trop peu d'attention.

Pour obtenir une base solide, capable d'étayer l'appréciation des résultats d'un examen radiographique, j'ai suivi une double direction. D'une part, j'ai comparé les images radiographiques avec les constatations nécroptiques et, d'autre part, au moyen d'examens périodiques, souvent pendant plusieurs années de suite, j'ai contrôlé l'évolution des altérations observées une première fois. Par l'étude comparative des lésions trouvées à l'autopsie on apprend à connaître le substratum anatomique des formes malignes de la tuberculose infantile, par exemple la pneumonie caséuse et la tuberculose miliaire, mais on apprend aussi à connaître celui des manifestations tuberculeuses moins graves, lorsque ces dernières se sont combinées avec quelque autre affection mortelle, généralement une méningite. C'est ainsi que, en ces trois dernières années, j'ai pu comparer les données radiographiques et les lésions rencontrées à l'autopsie d'une cinquantaine de cas de méningite tuberculeuse. Dans ces derniers cas l'examen anatomique fut

pratiqué en vue de la comparaison avec l'examen radiographique. Quant à la seconde manière de procéder, celle des examens de contrôle, répétés, elle fournit assez souvent aussi des renseignements sur le substratum anatomique des modifications pathologiques qu'on a observées et permet de vérifier l'interprétation donnée aux constatations d'un premier examen radiographique. Par ce moyen j'ai suivi environ 200 cas de tuberculose infantile, souvent pendant plusieurs années. C'est principalement sur ces faits et les autopsies que se fonde la présente communication.

Toutes les fois qu'on se trouve dans le cas d'avoir à juger une image radiographique pathologique, on doit avoir bien présents à l'esprit les caractères de l'image normale. Et, à cet égard, on ne doit admettre comme normales que des images ayant subi le contrôle anatomique. J'en possède deux de ce genre provenant d'enfants ayant succombé peu de temps après un examen et n'ayant offert à l'autopsie aucune lésion anatomique quelconque des poumons, des ganglions du hile ou de la plèvre. La fig. 1 est celle d'un enfant de trois ans; la photographie est prise quelque peu obliquement, d'où il suit que l'ombre du hile droit se montre un peu plus dégagée. D'après l'expérience acquise à ce jour, l'ombre du hile est due aux vaisseaux du hile pulmonaire. Les bronches n'ont que très peu ou rien à voir dans sa production. Plus l'enfant est âgé et plus apparente est l'ombre normale du hile; c'est ainsi que sur la fig. 2, venant d'un enfant âgé de près de quinze ans, elle est notablement plus marquée.

Décider ce qui est à considérer comme normal ou comme sûrement pathologique n'est pas toujours si facile. Il y a naturellement une multitude de cas limites, dans lesquels il nous est absolument impossible de nous prononcer dans un sens ou dans l'autre. Sous ce rapport l'examen radiographique est logé à la même enseigne que les autres moyens adjuvants du diagnostic, bien que souvent, mais à tort, on en appelle à lui comme au juge suprême. Les méprises sont aisées. Il n'est pas rare que des images, interprétées lors de l'examen comme normales, se montrent pathologiques à l'au-

topsie ou à l'occasion des contrôles ultérieurs et inversement. Bien des fois les processus pathologiques occupent une situation ou possèdent une nature telle qu'ils ne peuvent apparaître sur l'écran. Il s'ensuit, d'une part, que nous ne pouvons nous exprimer d'une façon positive que s'il existe des altérations évidentes et, d'autre part, que nous ne pouvons jamais en nier la présence. Mais des déviations évidentes de la normale ne peuvent être interprétées dans un sens pathologique que si l'examen a été pratiqué *lege artis*. Une technique défectueuse peut amener les rayons de Röntgen à franchir, sans les révéler, des altérations évidentes ou bien à rendre pathologique une image normale.

Dans des conditions même normales il est, comme on le sait, plusieurs facteurs qui peuvent agir sur les apparences que revêt une image radiographique. C'est à peine s'il est possible d'obtenir deux images exactement pareilles. On se doutera du peu de droits que nous avons de spéculer sur les différences existant entre deux poses, en photographiant le même enfant d'abord en position couchée, puis en position assise; on croirait avoir affaire à deux enfants différents. Les images sont également extrêmement différentes, si le même enfant est photographié une première fois pendant une inspiration profonde et une seconde fois pendant l'expiration. Pendant l'expiration le champ pulmonaire contient moins d'air, aussi est-il relativement plus sombre, les ombres des vaisseaux sont plus larges, le diaphragme est plus haut et par suite le champ pulmonaire moins étendu. Ainsi qu'on le sait, la qualité des rayons joue encore un très grand rôle; plus les rayons sont durs et moins marquées sont les ombres. Si le cliché est pris une première fois avec des rayons mous et une seconde fois avec des rayons durs, l'atténuation d'une ombre pathologique dans le second cas peut passer à tort pour une guérison. Une ampoule moyennement dure fournit des rayons qui, à travers l'ombre du cœur, laissent apercevoir la colonne vertébrale, sans qu'on en distingue les détails. La disposition de l'ampoule doit être convenable; est-elle placée obliquement, il en peut résulter que l'ombre du cœur couvre des altérations qui appa-

raissent sur un autre cliché avec une pose convenable. Des hauteurs différentes de l'ampoule entraînent parfois également des différences dans l'aspect de l'image, surtout s'il existe un exsudat interlobaire.

Ces exemples peuvent suffire à montrer de quelle importance il est que les photographies soient prises, autant que possible, toujours dans la même attitude, durant la même phase respiratoire, avec la même qualité de rayons et avec un dispositif convenable. Les causes d'erreur qu'engendre une pose vicieuse, il est vrai, ne jouent un rôle considérable que dans les cas où le médecin s'est contenté de la seule photographie, sans en compléter les données par un examen à l'écran. Tout examen portant sur un cliché unique doit être tenu pour insuffisant; l'écran complète la photographie, au même titre que l'auscultation complète la percussion. L'une des deux méthodes ne peut remplacer l'autre; toutes deux sont nécessaires. La photographie radioscopique est plus objective et fait apparaître des détails qui n'apparaissent pas à l'écran, par exemple les foyers miliaires de la tuberculose miliaire. L'écran est plus subjectif, mais est un excellent moyen de contrôler la photographie; il révèle à son tour une série d'altérations invisibles sur un cliché. Dans ce qui suit j'aurai l'occasion de signaler nombre de fois l'importance du rôle que joue l'écran dans le diagnostic.

Quand il s'agit du diagnostic radioscopique de la tuberculose infantile, la première question à se poser est celle-ci: est-il possible d'établir un diagnostic étiologique de tuberculose au moyen des rayons de Röntgen? Plus souvent que de juste on interprète des images comme tuberculeuses, alors que rien ne justifie cette interprétation. On est en droit de diagnostiquer la tuberculose dans ces deux seuls cas: quand on rencontre l'image typique de la tuberculose miliaire ou quand apparaît un foyer primitif. Je reviendrai plus loin sur la tuberculose miliaire.

Quant au foyer primitif typique, il convient que la nature tuberculeuse puisse toujours en être reconnue. Des recherches anatomiques étendues nous ont appris que l'infection tubercu-

leuse s'opère dans les poumons. Au point de contamination se développe un foyer tuberculeux qui a une grande tendance à la transformation caséuse et à la calcification. C'est le foyer primitif. Ce foyer primitif n'apparaît jamais isolément, car l'infection continue à cheminer par les voies lymphatiques vers les ganglions régionaux du hile. Ces ganglions s'altèrent à leur tour et se tuméfient à un degré beaucoup plus élevé qu'on ne s'y attendrait en raison de l'insignifiance apparente du foyer primitif. A ce stade de la tuberculose nous avons donc à la fois un foyer dans le parenchyme pulmonaire et une tuberculose ganglionnaire. Pour l'immense majorité des hommes la tuberculose ne brûle jamais cette étape.

Je vais montrer quelques exemples de cette double lésion primitive, bien qu'à une phase un peu plus avancée. Les traits caractéristiques des images radiographiques des foyers primitifs sont un foyer petit, circonscrit, habituellement arrondi, de densité calcaire, situé au milieu du champ pulmonaire, entouré d'un parenchyme pulmonaire contenant de l'air et, dans le hile du même côté, une condensation qui est souvent, elle aussi, calcifiée. Sur la fig. 3 on voit un foyer primitif répondant à la partie interne du deuxième espace intercostal droit et, dans le hile du même côté, une condensation accompagnée de petits foyers circonscrits ayant l'opacité des infiltrations calcaires. Pourtant le foyer primitif peut être seul visible, la tuberculose ganglionnaire ne l'est pas; il en est de même dans la fig. 4. En d'autres circonstances on découvre seulement une ombre de densité calcaire dans un ganglion du hile, mais du foyer primitif on ne voit pas trace (fig. 5). En pareil cas on a le droit de se montrer plutôt réservé dans son diagnostic, vu que la calcification peut tout aussi bien envahir des ganglions non tuberculeux du hile. En règle générale les foyers primitifs sont uniques, mais ils peuvent être multiples comme dans la fig. 6.

Au point de vue clinique, ces foyers primitifs, tels qu'ils se montrent ici, ne jouent aucun rôle. Ils ont néanmoins une certaine importance, notamment comme indice de ce que l'enfant a subi une infection tuberculeuse et leur valeur diagnos-

tique est à cet égard pour le moins aussi grande qu'une réaction positive avec la tuberculine. Il y aurait grand intérêt à ce qu'on pût éventuellement faire le diagnostic des foyers de fraîche date. Toutefois la plupart des médecins qui se sont occupés de radioscopie infantile sont d'avis que ces foyers n'apparaissent qu'après guérison. Pour ma part, je crois qu'il y a des exceptions et que nous pouvons démontrer des altérations pathologiques des poumons durant le premier stade du foyer primitif. Voyons, par exemple dans la fig. 6, comment la situation se présente, quand la maladie est de fraîche date. L'expérience nous enseigne qu'il se passe en moyenne deux ans avant que le foyer primitif se calcifie de la sorte; si donc l'on veut voir un foyer à l'état frais, il faut remonter au moins à deux ans en arrière. Un an avant la prise de ce cliché, le patient de la fig. 6 avait donné l'image que reproduit la fig. 7. On y voit dans le champ pulmonaire droit une condensation assez mollement délimitée, une accentuation des contours du hile du même côté et, du côté opposé, une nébulosité diffuse partant du hile. Il est peut-être permis de penser que l'ombre est un peu plus dense en les points où les foyers primitifs se sont ultérieurement montrés. Si nous reculons encore d'une année, nous nous trouvons en présence d'une image toute différente (fig. 8). La partie supérieure du champ pulmonaire droit est le siège d'une condensation très fortement nuageuse, à travers laquelle moutonne une ombre paratrachéale qu'il est peut-être loisible d'interpréter comme une tuméfaction ganglionnaire. La partie inférieure et interne du même champ pulmonaire est également occupée par une condensation ayant à peu près l'apparence d'une petite tache. Dans le champ pulmonaire gauche on ne voit rien du foyer primitif qui s'y trouve. Tel est l'aspect du processus à l'état frais. L'enfant n'était pas âgé de plus d'un an et n'avait été malade que pendant une semaine avant son admission à l'Hôpital des Enfants, quand ce cliché fut pris. Qu'est-ce donc que tout ce que nous découvrons dans le champ pulmonaire droit? Des clichés pris ultérieurement il ressort que cette condensation peut être, au moins en partie, constituée par de petits foyers primitifs ca-

séaux. Quant aux autres éléments concourant à former la condensation, on ne peut que s'essayer à les deviner. Ce qui est certain, c'est qu'il ne s'agit pas d'une pneumonie usuelle, car les altérations persistent ainsi pendant environ six mois. Il est non moins certain qu'il ne s'agit pas d'une grande pneumonie caséuse qui, si elle avait existé, n'aurait pu rétrocéder d'une manière aussi complète. Que l'opacité dépende de foyers primitifs présents en son milieu, de ceci on peut être absolument certain. Le reste peut être imputable à des atélectasies, de l'hyperémie, de la stase lymphatique, un exsudat spécifique(?) intra-alvéolaire etc... C'est à dire qu'il s'agit vraisemblablement d'une réaction non spécifique, au point de vue anatomique, mais spécifique, au point de vue étiologique, du parenchyme pulmonaire. La photographie en cause nous prouve donc qu'un complexe de lésions primitives est constatable à l'état frais; elle est de plus un exemple de la manière habituelle dont se présentent les choses, puisque le foyer primitif gauche n'apparaît pas en radiographie avant de s'être calcifié.

Pour mieux éclairer encore la question de l'aspect du foyer primitif à l'état frais, je vais présenter un autre cas (fig. 9). Ce cliché, pris l'été dernier sur une fillette âgée maintenant de six ans, nous laisse voir un foyer primitif du volume approximatif d'un pois; il est arrondi et occupe la base droite, on observe aussi une légère condensation du hile droit. Si nous remontons à une année en arrière, nous trouvons ce qui suit: le foyer primitif est augmenté, l'opacification du hile est plus apparente et entre les deux se dessine une sorte de traînée. Deux ans plus tôt (fig. 10) on ne voit rien du foyer primitif; la moitié inférieure du champ pulmonaire droit est occupée par une forte opacité qui se renforce encore davantage dans la direction du hile. La maladie est ici de fraîche date et survint en même temps qu'un érythème noueux. L'aspect de cette image ne nous offre aucun moyen de diagnostiquer un foyer primitif. C'est seulement le résultat du processus qui nous démontre l'existence d'un foyer dans la zone opacifiée. En pareil cas il est impossible de décider ce qui est tuberculeux et ce qui dépend des processus non spécifiques.

Il est rare d'ailleurs qu'on puisse, à l'aide des rayons de Röntgen, différencier le fondement anatomique d'une condensation pulmonaire donnée chez l'enfant. Nous savons par expérience qu'une condensation du hile chez un enfant tuberculeux est causée d'ordinaire par un ganglion bronchique tuberculeux. Mais que ce ganglion présente une gonflement parenchymateux simple, qu'il soit caséeux, liquéfié ou sclérosé, qu'il s'accompagne ou non d'infiltrats contemporains du poumon, sur tout ceci nous ne pouvons qu'exceptionnellement formuler une opinion. Dans la littérature médicale passée on distinguait une tuberculose du hile et une tuberculose des ganglions bronchiques. En vertu de cette distinction on estimait que la tuberculose pulmonaire de la région du hile tirait son origine d'un ganglion tuberculeux voisin. On a cependant constaté que ces soi-disant tuberculoses du hile ne sont presque jamais, anatomiquement parlant, des tuberculoses pulmonaires, mais qu'elles sont généralement uniquement des tuberculoses des ganglions bronchiques. La tuberculose ganglionnaire n'a pas une tendance bien grande à s'attaquer directement au poumon. La raison qui fit imaginer la tuberculose du hile fut cette circonstance que, sur les images radioscopiques, il semble souvent que le poumon soit simultanément affecté. On observe souvent en effet une ombre s'étendant assez loin dans le champ pulmonaire. Dans ce cas, par exemple (fig. 11), l'image peut facilement conduire à supposer une tuberculose pulmonaire, mais, à l'autopsie, on trouva simplement un gros ganglion caséeux à droite, sans trace de condensation pulmonaire. Dans certaines circonstances, naturellement rares, il peut arriver qu'à une tuberculose ganglionnaire bronchique s'ajoute une infiltration caséreuse périglandulaire du poumon. J'ai eu l'occasion d'observer deux faits de ce genre et chaque fois également une pneumonie caséreuse coiffait le ganglion qui en était séparé par sa capsule conjonctive. C'est ce qu'on voit aussi dans la fig. 12.

Par ces exemples j'ai voulu montrer qu'il n'est pas possible de distinguer une tuberculose ganglionnaire bronchique d'une tuberculose du hile, c'est-à-dire d'une adénopathie tuber-

culeuse bronchique combinée à une infiltration péricanglionnaire tuberculeuse du poumon. Il ressort également de ces exemples que le substratum anatomique d'une condensation du hile chez un enfant tuberculeux peut n'être pas toujours le même. L'opacité peut dépendre uniquement de la tuberculose d'un ganglion bronchique; elle peut être provoquée par une tuberculose ganglionnaire associée à un processus pulmonaire — non-spécifique ou pneumonie caséuse ou foyer primitif dans le territoire du hile —; elle peut enfin résulter, comme je le démontrerai plus loin, d'une pleurésie interlobaire.

Il semble que ce soit surtout les formes aiguës de la tuberculose ganglionnaire bronchique, par exemple celles qui surviennent en même temps qu'un érythème noueux, qui s'entourent de cette sorte de rayonnement dans le champ pulmonaire. La cause en est vraisemblablement à chercher dans une hyperémie et oedème du territoire avoisinant immédiatement le ganglion. En tout cas ces modifications pourraient bien jouer un grand rôle; il est difficile d'expliquer d'une autre manière leur disparition complète et rapide. Avec quelle rapidité ce genre d'«oedème» péricanglionnaire est capable de se résorber, j'en peux offrir un exemple dans les fig. 13—15. Ce sont des clichés provenant d'un enfant de deux ans qui, au moment de la prise du premier cliché, ne présentait pas encore d'altérations du hile. Dans la suite il donna une réaction positive à la tuberculine et, lors d'un examen radiographique, il fournit l'image que reproduit la fig. 14; on y voit une condensation manifeste par rapport au cliché précédent. L'altération demeura dans cet état pendant six à huit semaines, bien que, tout ce temps, l'enfant soit demeuré afebrile. Un nouveau cliché (fig. 15) pris ultérieurement ne montre plus d'altérations certaines du hile ou, en tout cas, il n'en montre que de très insignifiantes. J'ai interprété cette condensation du hile comme le résultat d'une tuberculose ganglionnaire bronchique se déclarant en même temps que l'apparition de l'allergie.

Ces modifications péricanglionnaires de la broncho-adénite tuberculeuse peuvent nous rendre directement service dans le diagnostic par les rayons de Röntgen. Même si le ganglion

se dérobe sous l'ombre du cœur ou des vaisseaux, on l'aperçoit indirectement grâce à la condensation irradiant du ganglion. Il y a là, pour la tuberculose des ganglions bronchiques, un expédient diagnostique auquel on ne donne que trop peu d'attention. ENGEL, par exemple, a déclaré que, chez les enfants, il est impossible de découvrir en radiographie la plupart des ganglions bronchiques malades, par suite de leur situation en arrière de l'ombre du cœur et des vaisseaux. Assurément il n'a pas songé à la condensation périganglionnaire du stade aigu, laquelle peut trahir en radiographie des tuméfactions même de faible volume.

Un bon schéma de la disposition régionale des ganglions bronchiques est celui, bien connu, de SUKIENNIKOW (fig. 16); ces temps derniers, il est vrai, on a dû le modifier quelque peu, mais dans son ensemble il demeure exact. Il y a quatre groupes différents de ganglions: les ganglions trachéaux (1), les ganglions trachéo-bronchiques (2), les ganglions de la bifurcation (3) et les ganglions bronchopulmonaires (4). En radioscopie ils se répartissent un peu différemment et, pour ma part, du côté droit, j'ai l'habitude de distinguer trois localisations de la tuberculose des ganglions bronchiques: la supérieure, comprenant les ganglions trachéaux et trachéobronchiques (ganglions paratrachéaux), la moyenne comprenant les ganglions trachéobronchiques occupant la région supérieure du hile et les ganglions bronchopulmonaires (ganglions supérieurs du hile), l'inférieure comprenant les ganglions bronchopulmonaires situés dans la région inférieure du hile (ganglions inférieurs du hile).

La fig. 17 est un bel exemple de l'ombre fournie par les ganglions paratrachéaux on y voit une ombre fortement marquée, hémisphérique, traversant le champ pulmonaire entre le cœur et la clavicule. Le cliché présente en même temps d'autres altérations, mais que je passerai sous silence dans cet exposé. Nous avons donc ici (fig. 18) l'image d'un cas frais et sur laquelle apparaît l'ombre périganglionnaire, à savoir une forte condensation occupant la même place que dans le cas précédent, mais un peu plus indécise du côté du champ pul-

monaire. Après avoir persisté sans grand changement pendant quelques mois, elle se retrouve sur la photographie suivante (fig. 19), prise un an plus tard, mais elle y est réduite à une légère accentuation de l'ombre paratrachéale.

Ces ombres ganglionnaires paratrachéales sont faciles à confondre avec des troncs vasculaires. Pendant l'expiration elles peuvent se présenter sous forme d'un renflement faisant saillie du côté du champ pulmonaire. Un examen à l'écran permet généralement de se corriger, mais pas toujours. Une pulsation visible de l'ombre n'est pas un signe auquel on puisse se fier pour penser qu'il s'agit d'un vaisseau, étant donné qu'une tumeur ganglionnaire adjacente à un vaisseau est elle-même capable de présenter des pulsations continues. Une autre affection qu'on craint généralement de confondre avec les ombres ganglionnaires est l'hyperplasie du thymus. A mon sens on a bien exagéré les possibilités de semblable confusion. L'hyperplasie du thymus survient principalement chez les nourrissons — j'entends une hyperplasie visible par les rayons de Röntgen; or, à cet âge, l'enfant tuberculeux n'est souvent pas en état de présenter une hyperplasie du thymus. Pour ma part je ne l'ai jamais rencontrée et beaucoup de radiologistes nient en principe la possibilité de la démontrer par les rayons de Röntgen.

Si maintenant nous passons au groupe ganglionnaire suivant, celui de la partie supérieure du hile, nous avons dans la fig. 20 un exemple de cette localisation. Il s'agissait d'une fillette de huit ans, chez laquelle la tuberculose se manifesta en même temps qu'un érythème noueux. L'image est fort commune. C'est une condensation triangulaire assez massive avec sommet dirigé en dehors. Après une lente atténuation nous la trouvons réduite, neuf mois plus tard, à la petite ombre qu'on voit sur la fig. 21. Quant à l'aspect que présente la troisième localisation de la tuberculose des ganglions bronchiques du côté droit, nous en avons un exemple dans la fig. 22; on y voit une accentuation notable de la condensation marquant le hile, notamment en bas vers le diaphragme.

Naturellement il se produit des combinaisons entre ces trois types différents de broncho-adenite tuberculeuse du côté droit. C'est ainsi que la fig. 23 est une photographie prise chez une petite fille d'un an; elle montre une condensation manifeste aussi bien dans le groupe paratrachéal que dans la région supérieure du hile. Deux ans plus tard on ne voit plus grand chose de la tuberculose ganglionnaire, mais un foyer primitif, situé à bonne distance dans le champ pulmonaire, confirme la justesse du diagnostic (fig. 24). Sur l'écran on voyait une ombre arrondie d'une opacité calcaire, soit dans la région paratrachéale, soit dans celle du hile. La fig. 25 est un exemple de combinaison entre la tuberculose des ganglions paratrachéaux et celle des ganglions de la zone inférieure du hile. L'enfant était âgé de deux ans, quand cette photographie fut prise et n'avait été malade que pendant peu de temps. Deux ans plus tard (fig. 26), il reste de la tuberculose une paire de glandes calcifiées dans le hile, une calcification ganglionnaire dans la zone paratrachéale et un foyer primitif arrondi supradiaphragmatique qui ne se montrait pas sur la photographie précédente.

Du côté gauche la tuberculose des ganglions bronchiques présente le plus habituellement deux localisations radioscopiques. Toutes deux siègent entre les vaisseaux et le cœur. La première se rapproche du sommet, la seconde se porte directement en dehors ou en bas et se trouve en grande partie recouverte par l'ombre du cœur. La fig. 27 est un exemple de la façon dont se présente un cas de la première localisation. La photographie provient d'une fillette de huit ans et montre une ombre intense occupant une grande partie du champ pulmonaire supérieur. Après un peu plus d'un an (fig. 28) l'ombre s'est réduite à un renflement, en forme de bouchon, de la partie supérieure du hile gauche. La fig. 29 est celle d'un cas similaire, mais moins accusé. Elle concerne une petite fille d'un an. Dans l'angle formé par le cœur et les vaisseaux du côté gauche apparaît une condensation bien légère et qu'il serait facile de négliger. Mais que cette condensation soit due à une tuberculose des ganglions bronchiques, nous en

avons la preuve dans la fig. 30, prise deux ans plus tard: on y voit une ombre de densité calcaire en dedans de la condensation précédente.

La fig. 31 est un exemple de la seconde localisation de l'adénopathie bronchique tuberculeuse du côté gauche. Sur ce cliché la lésion est de fraîche date et se présente comme une irradiation ayant à peu près la forme d'un éventail et située en dehors du hile. J'ai eu l'occasion de suivre le patient en cause pendant trois ans et de l'examiner à maintes reprises; sur la dernière photographie (fig. 32), prise cette année, on n'aperçoit pas grand vestige de la condensation. Dans le hile gauche existe une petite ombre d'opacité calcaire. En l'espèce cette ombre dépend d'une altération réellement anatomique, peut-être d'un foyer primitif. Par contre, en règle générale, il n'en est pas toujours ainsi avec ces petites ombres denses occupant la zone du hile; on les interprète habituellement, bien qu'à tort, comme des foyers primitifs ou des vestiges de ganglions, alors qu'elles sont tout simplement produites par le croisement de deux vaisseaux. On s'en rend compte sur l'écran à ce que ces foyers hypothétiques s'évanouissent, quand on modifie la direction des rayons. Sur un cliché radiographique on ne doit jamais considérer des ombres de ce genre comme dues à un foyer.

L'adénopathie trachéo-bronchique tuberculeuse siège le plus souvent à droite, de même que la tuberculose pulmonaire et en concordance avec ce fait que la plupart des foyers primitifs se retrouvent à droite. Des combinaisons entre les deux côtés existent souvent et la fig. 33 en est un exemple.

Un groupe ganglionnaire très-souvent atteint, mais qui habituellement n'est pas du tout visible ou ne l'est que d'une manière insignifiante avec une direction dorsoventrale des rayons, est le groupe ganglionnaire de la bifurcation. On le voit sous l'apparence d'une formation assez nettement délimitée, arrondie, siégeant dans l'espace rétrocardiaque; telle est, par exemple, la fig. 34. Pour que les tuméfactions ganglionnaires puissent se dessiner avec une netteté suffisante, il faut que la pose pour le cliché et le passage des rayons coïncident avec

une inspiration profonde. Il me semble qu'elles apparaissent pour le mieux quand l'enfant s'appuie avec la moitié droite de sa poitrine contre l'écran, tout en élevant les bras en l'air.

Les cas de tuberculose ganglionnaire bronchique dont j'ai présenté les figures ont tous été contrôlés et sont d'une nature indiscutable; mais on ne voit pas toujours aussi nettement les tuméfactions ganglionnaires. Il est nombre de photographies qui ne se laissent pas interpréter avec certitude et, en pareille circonstance, il vaut mieux user de réserve dans ses appréciations plutôt que de se lancer dans des suppositions risquées. Plus on voit d'images radioscopiques se référant à la tuberculose infantile intrathoracique et plus on devient prudent dans ses conclusions; c'est le meilleur moyen de n'avoir pas à se dédire ultérieurement.

J'ai déjà signalé que, généralement, les rayons de Röntgen ne nous donnent pas le moyen de reconnaître la base anatomique d'une condensation donnée. Nous ne pouvons non plus, uniquement d'après le cliché radiographique, diagnostiquer une tuberculose des ganglions bronchiques; nous pouvons constater qu'il existe une condensation rappelant une tuberculose ganglionnaire bronchique, mais nous ne pouvons rien affirmer de certain relativement à sa nature tuberculeuse. La calcification d'un ganglion bronchique n'indique même pas nécessairement une tuberculose. On doit absolument exiger la présence d'un foyer primitif indiscutable ou une réaction positive à la tuberculine, pour que le diagnostic de tuberculose puisse être en général formulé. En même temps on devra essayer d'exclure les condensations d'une autre origine, vu qu'un enfant tuberculeux peut bien être atteint de quelque autre affection pulmonaire non tuberculeuse. Ce n'est pourtant pas toujours si facile. Par contre, dans les trois cas que je vais maintenant montrer, l'exclusion était aisée, vu que les enfants donnaient à la tuberculine une réaction négative. La fig. 35 est la radiographie d'un enfant de huit ans atteint d'un asthme bronchique typique et non compliqué. Cette affection est très communément l'occasion d'interprétations erronées dans le sens de la tuberculose; et l'on comprend aisément qu'il en soit

ainsi, quand en voit l'ombre fortement condensée et agrandie du hile. La photographie suivante (fig. 36) rappelle celle de l'asthme; par contre, elle fut prise sur un enfant du même âge atteint de coqueluche. La cause de la condensation du hile dans ces deux cas provient, à mon sens, d'une hyperémie des vaisseaux du hile — hyperémie peut-être combinée à une tuméfaction des ganglions bronchiques — et du contraste qui en résulte par rapport à l'emphysème concomitant. La fig. 37 représente une condensation du hile après une pneumonie aiguë; à l'occasion il est nécessaire d'exclure les causes similaires de condensation du hile. Celle de la pneumonie risque d'autant plus d'égarer le diagnostic qu'elle peut persister plusieurs semaines après la disparition de la pneumonie. Ces trois cas qui, d'après mon expérience, sont des exemples très communs de condensation non tuberculeuse du hile n'avaient pas donné de réaction avec 3 mmg de tuberculine administrée par voie intracutanée. Dans les deux premiers cas les altérations étaient de nature chronique, ainsi que leurs causes pathologiques, tandis que dans le troisième elles étaient d'une nature plus éphémère.

Dans la röntgenologie de la tuberculose des ganglions bronchiques j'en arrive maintenant à un chapitre très important et généralement beaucoup trop négligé: je vise les complications. Celles-ci sont très communes et entraînent souvent des erreurs d'interprétation, généralement dans le sens des processus tuberculeux du tissu pulmonaire. Il est donc nécessaire de savoir reconnaître ces complications. Habituellement leur diagnostic ne s'associe pas non plus à des difficultés insurmontables, si seulement on pense à leur existence et si l'on connaît leurs caractéristiques. Ces complications sont au nombre de trois: la pleurésie médiastino-interlobaire, la sténose bronchique et la parésie diaphragmatique. Du diagnostic de la pleurésie exsudative libre je reparlerai plus tard, mais la pleurésie interlobaire est si étroitement unie au diagnostic de la tuberculose des ganglions bronchiques que la description en doit entrer ici.

Les pleurésies médiastino-interlobaires sont une complica-

tion fort commune de la tuberculose des ganglions bronchiques, si commune qu'on est étonné de la fréquence avec laquelle on les rencontre, dès qu'on a bien appris à les reconnaître. De même que la tuberculose des ganglions bronchiques, elles sont plus fréquentes à droite. Les trois lobes de ce côté étant séparés par deux sillons, nous avons en conséquence deux localisations; une supérieure et une inférieure. A gauche, la pleurésie interlobaire apparaît habituellement dans l'angle situé entre le cœur et le diaphragme.

Pour être identifiées, ces pleurésies doivent être spécialement recherchées. En règle générale, il est vrai, elles se voient avec une direction dorsoventrale des rayons ou bien sur un cliché des poumons pris de la façon usuelle. Par contre, elles se présentent non pas comme une pleurésie, mais comme une condensation rappelant une infiltration pulmonaire et, comme telles, elles sont souvent mal interprétées. Pour rendre plus compréhensible la démonstration de leur diagnostic, je rappellerai tout d'abord le cours des sillons interlobaires. Comme on le sait, ils se dirigent non pas horizontalement, mais suivant un plan qui s'incline en avant et en bas et qui, de plus, se contourne en forme de rampe hélicoïdale. L'exsudat entre deux lobes agit à la façon d'un corps étranger lamellaire; si les rayons en rencontrent le bord, il se produit une ombre dense; le rencontrent-ils perpendiculairement à sa surface plane, il ne se produit qu'une ombre légère ou nulle, suivant l'épaisseur de la lame liquide. Telles sont les données sur lesquelles s'édifie le diagnostic d'exsudat interlobaire: les ombres présentent une densité différente suivant les différentes incidences des rayons. Si l'enfant est placé de telle sorte que les rayons cheminent plus ou moins parallèlement à la direction du sillon interlobaire, on observe une ombre dense qui d'ordinaire présente des limites fort tranchées; si l'enfant est placé de telle sorte que les rayons tombent plus ou moins perpendiculairement sur le plan de l'exsudat, tout ce qu'on découvre est une vague nébulosité. La fig. 38 montre l'attitude que doit avoir l'enfant pour que l'exsudat apparaisse le plus nettement possible et avec des limites tranchées: l'enfant doit s'in-

cliner en avant et, au besoin, exécuter en même temps une torsion du tronc vers l'un ou l'autre côté suivant le siège de l'exsudat.

Les figures 39 et 40 sont un exemple de pleurésie interlobaire supérieure du côté droit. Sur le fig. 39 nous voyons une condensation du hile qui, à vrai dire, ne fait nullement songer à l'existence d'une pleurésie. Mais si la photographie est prise l'enfant ayant le dos renversé en arrière on obtient le fig. 40: on voit alors une ombre dense, anguleuse, à bords tranchés, et qui se projette dans le champ pulmonaire à partir du hile. Voici maintenant un exemple de pleurésie interlobaire inférieure du côté droit (fig. 41—42). La photographie 41 a été prise le corps étant quelque peu incliné en avant, celle de 42, le dos étant incliné en arrière. Sur cette dernière apparaît une condensation avec une limite supérieure extrêmement tranchée et projetant une pointe effilée fort loin en dehors. Voici enfin un exemple de pleurésie médiastino-interlobaire gauche (fig. 43—44). Sur la photographie 43 se montre une ombre en dehors du cœur; elle prend un aspect de plus en plus diffus vers la périphérie. Sur la photographie 44, prise avec le tronc incliné en arrière et en légère rotation, cette condensation a disparu et, en sa place, apparaît une ombre dirigée obliquement en haut, anguleuse, à limites tranchées: c'est un exsudat interlobaire.

Je n'ai certainement pas besoin de répéter ici combien l'on peut être facilement tenté d'interpréter comme des infiltrations pulmonaires ces condensations apparaissant avec une direction dorsoventrale des rayons, puis, ces pleurésies étant assez vite et spontanément résorbées, comme des infiltrations guéries. De là cette règle que toute condensation partant du hile doit être absolument étudiée du point de vue de la pleurésie interlobaire, avant qu'on l'interprète autrement. Dans des cas spéciaux, mais exceptionnels, une infiltration pulmonaire en forme de nappe et siégeant au niveau du sillon interlobaire peut à l'occasion se présenter avec les mêmes caractères; je l'ai vu une fois. Pareilles localisations d'une infiltration tuberculeuse sont cependant très rares et il n'y a pas

lieu d'en trop tenir compte. Décider par une ponction exploratrice si cette ombre est réellement due à un exsudat est théoriquement concevable, mais pratiquement irréalisable, car ce sera le plus souvent un véritable hasard si la pointe de l'aiguille parvient à rencontrer dans la profondeur cette mince nappe liquide. Une ponction négative n'exclut donc nullement la présence d'un épanchement.

Une complication assez habituelle de la tuberculose ganglionnaire bronchique est la bronchosténose. Elle résulte de la pression directement exercée par les ganglions bronchiques hypertrophiés sur les bronches voisines. Il en résulte que le territoire du poumon affecté par la compression ne peut s'agrandir lors de l'inspiration; la pression inspiratoire y devient inférieure, c'est-à-dire qu'elle exerce une aspiration ayant pour effet d'attirer le cœur et le médiastin vers le côté malade. Ainsi donc il se produit un déplacement inspiratoire du cœur du côté de la sténose. Sur l'écran on voit alors que le cœur, pendant l'inspiration, se porte du côté malade et, pendant l'expiration, revient à sa place antérieure. C'est un auteur allemand, JACOBSON, qui a décrit pour la première fois ce phénomène accompagnant les sténoses.

Voici l'image donnée par une bronchosténose marquée du côté gauche (fig. 45). Le poumon gauche paraît contenir plus d'air, être emphysémateux; en même temps on voit une voussure, en forme de bouchon, partant du hile gauche: une tuberculose ganglionnaire. Cette photographie a été prise sur une double pose et montre deux contours du cœur: l'un à quelques centimètres en dehors de l'autre. L'une des prises a été faite au cours d'une inspiration extrêmement profonde; elle a donné le contour du cœur qui est situé le plus en dehors vers la gauche; l'autre a été faite pendant l'expiration et a donné le contour le plus interne. Sur l'écran on voyait dans ce cas un déplacement inspiratoire prononcé du cœur vers le côté gauche. Ce phénomène était constatable même en clinique. Dans ce cas il s'agissait d'une sténose formant soupape, d'où le contenu aérien plus grand du poumon correspondant à la sténose. Généralement, dans les bronchosténoses



Fig. 1.

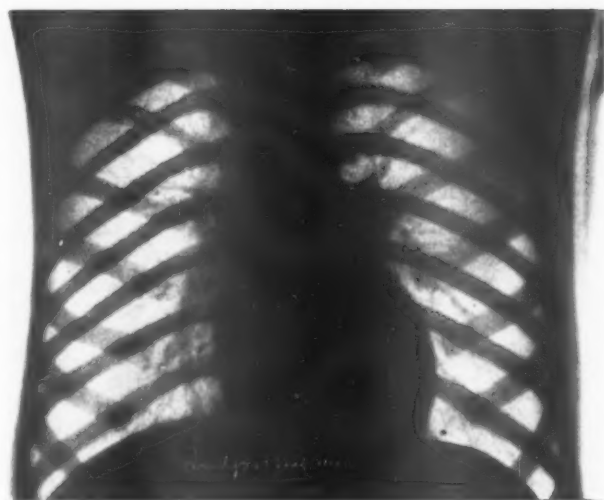


Fig. 2.



Fig. 3.

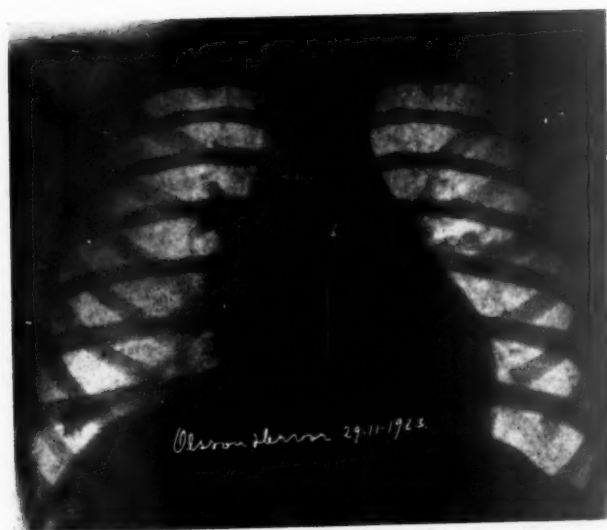


Fig. 4.

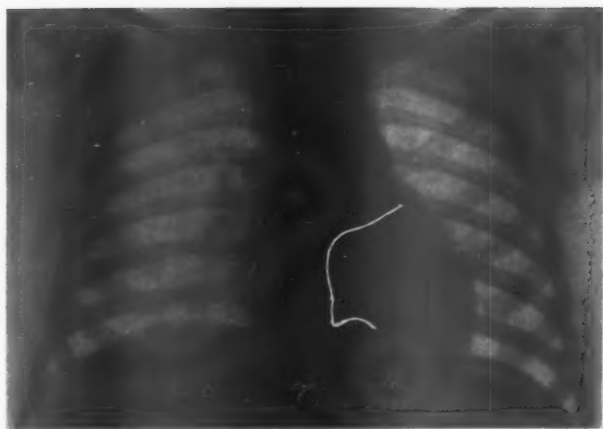


Fig. 5.

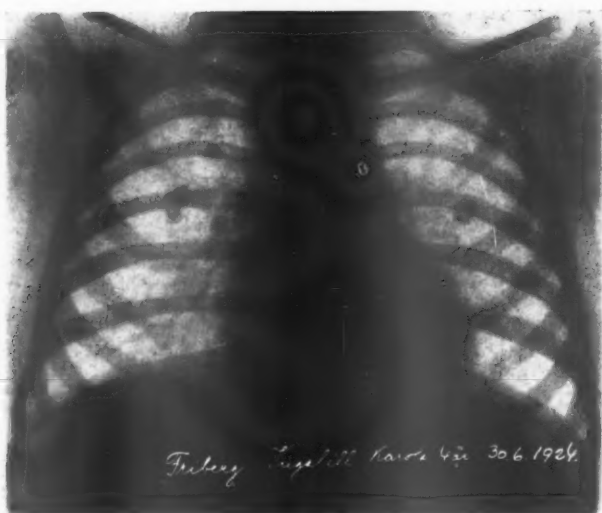


Fig. 6.

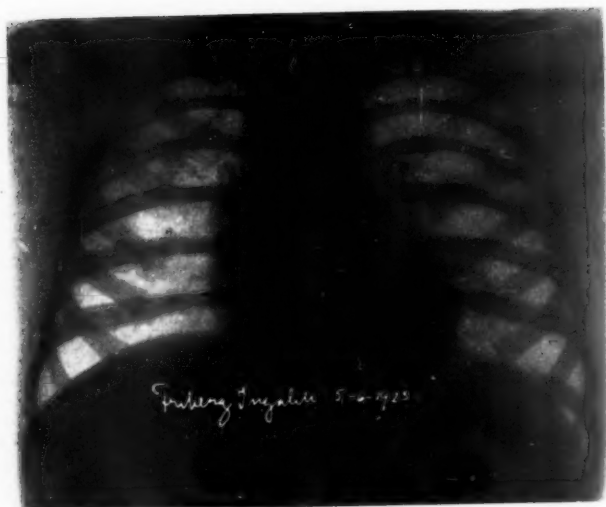


Fig. 7.

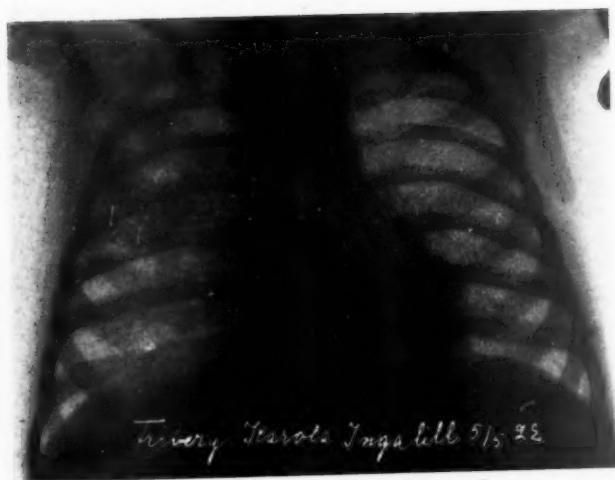


Fig. 8.

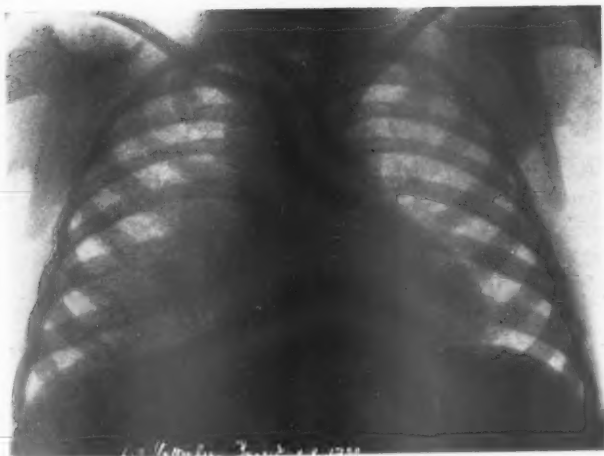


Fig. 9.

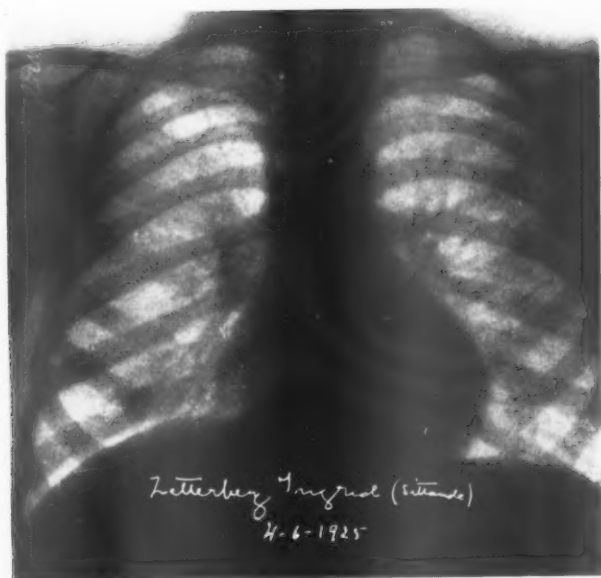


Fig. 10.

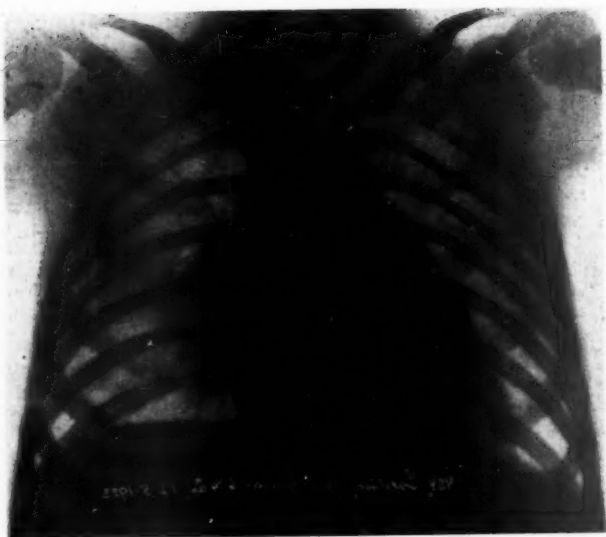


Fig. 11.



Fig. 12.



Fig. 13.

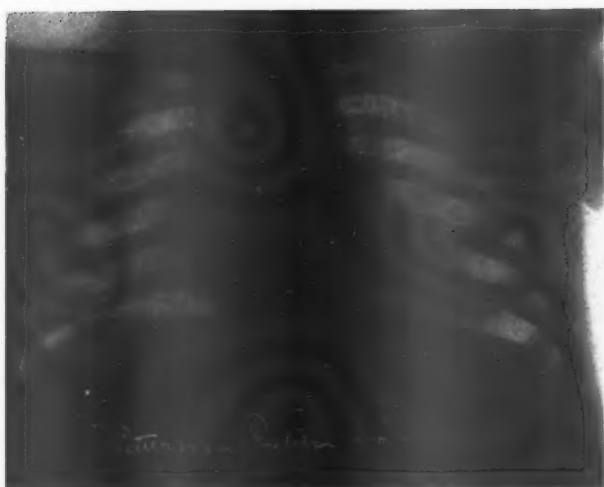


Fig. 14.



Fig. 15.

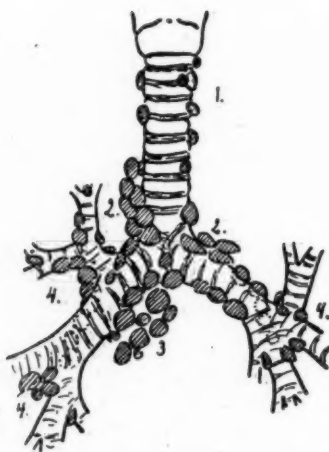


Fig. 16.

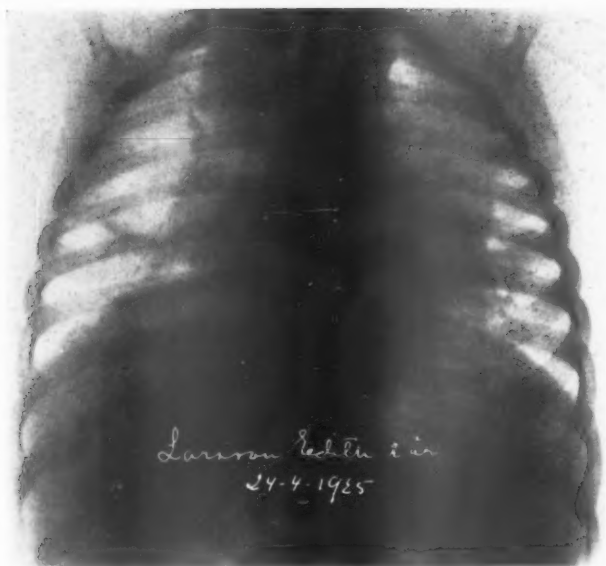


Fig. 17.

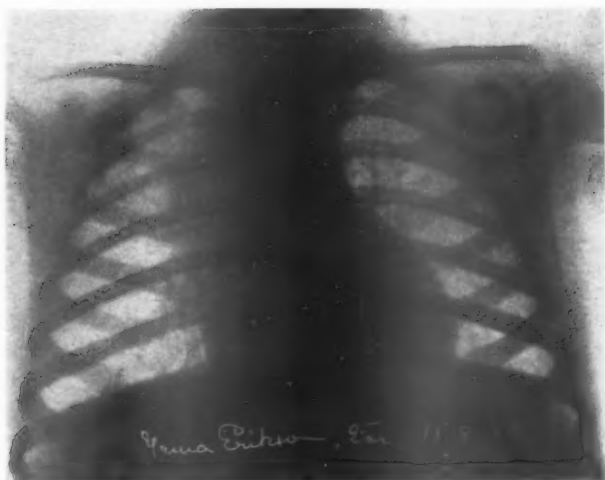


Fig. 18.

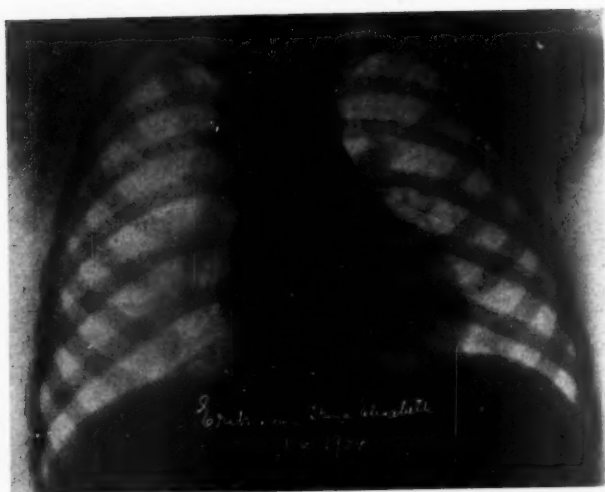


Fig. 19.

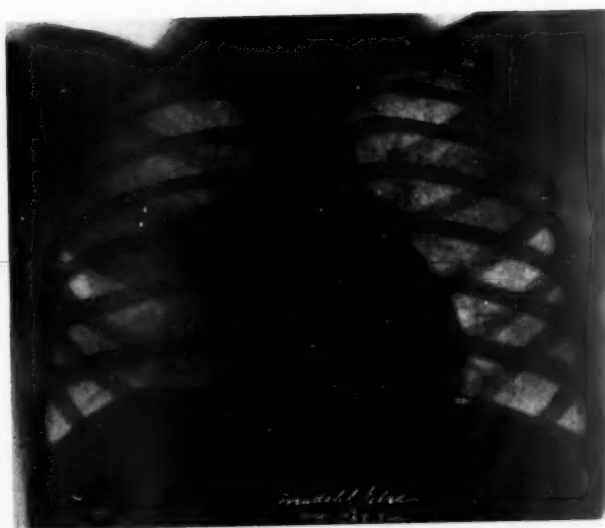


Fig. 20.



Fig. 21.

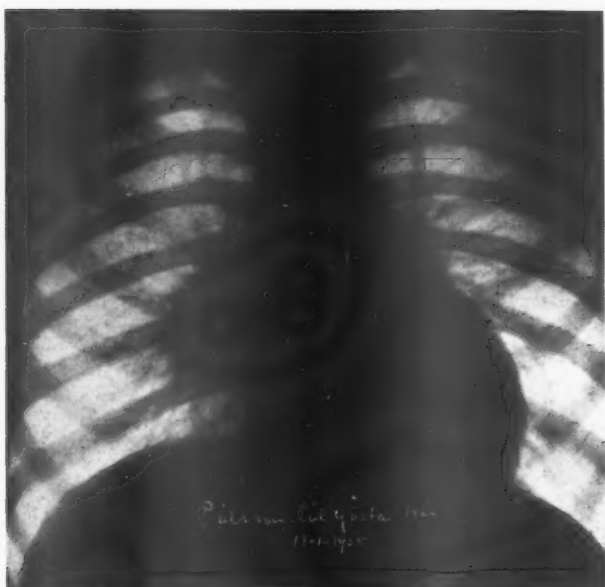


Fig. 22.



Fig. 23.



Fig. 24.

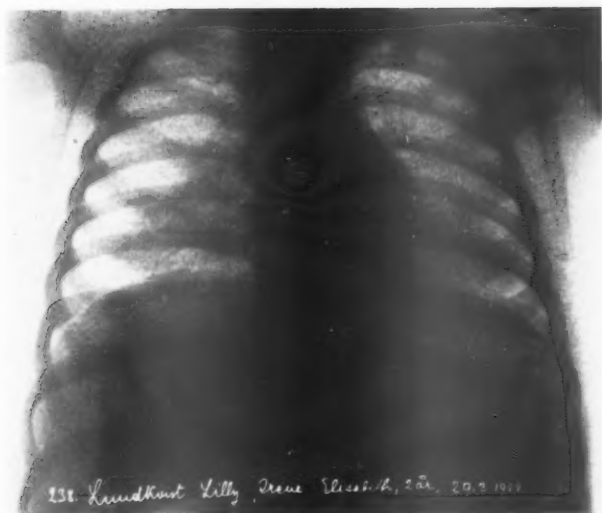


Fig. 25.

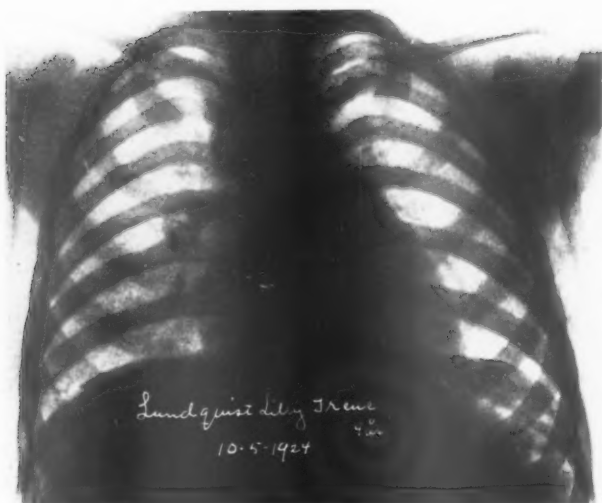


Fig. 26.

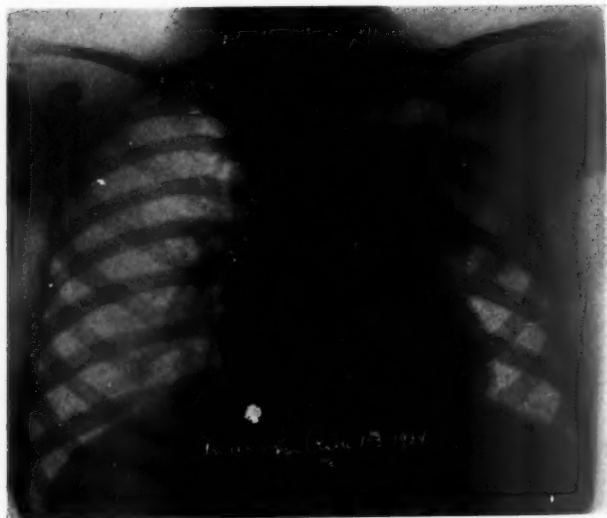


Fig. 27.

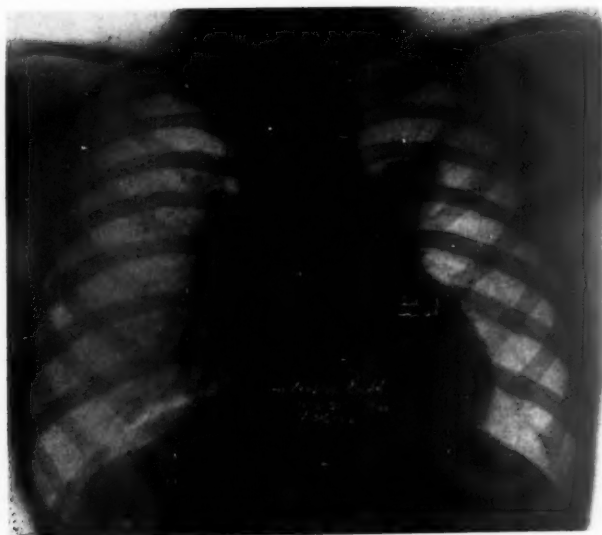


Fig. 28.

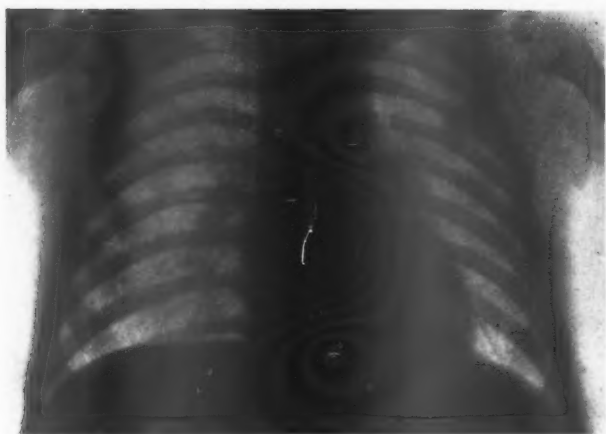


Fig. 29.

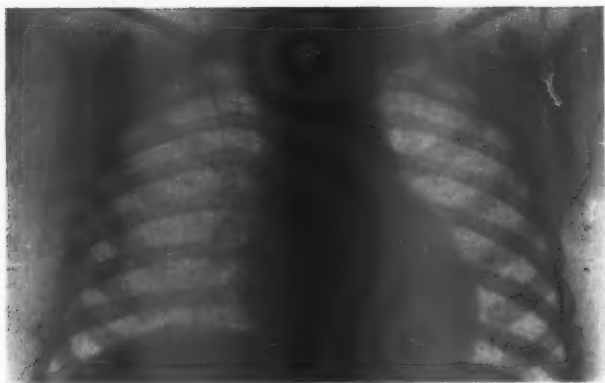


Fig. 30.

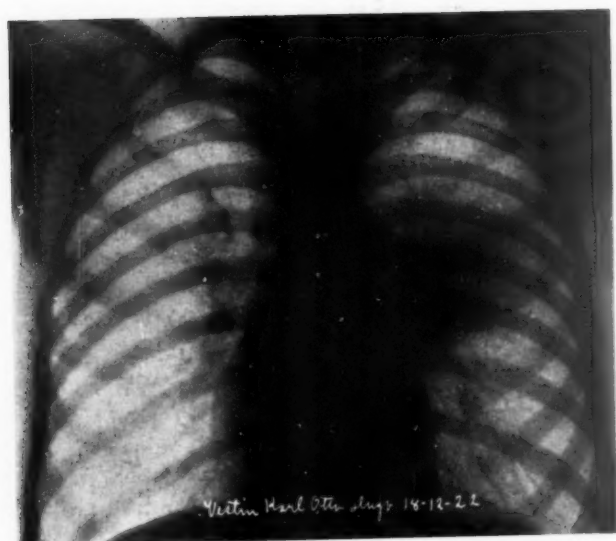


Fig. 31.



Fig. 32.



Fig. 33.



Fig. 34.

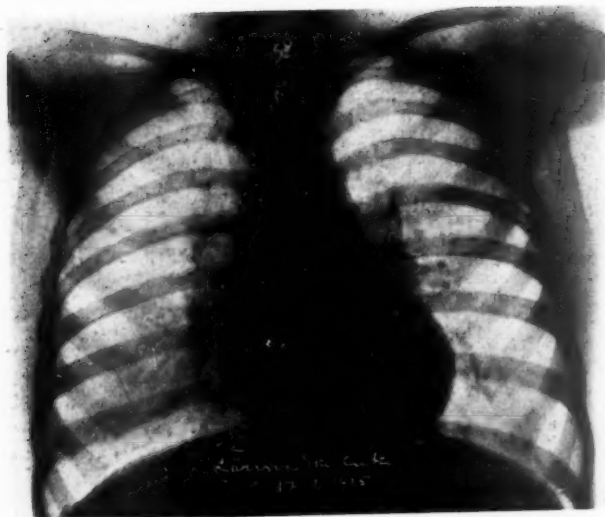


Fig. 35.

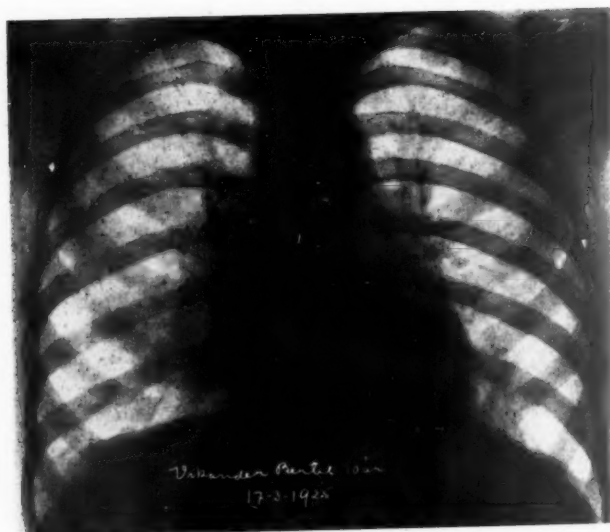


Fig. 36.

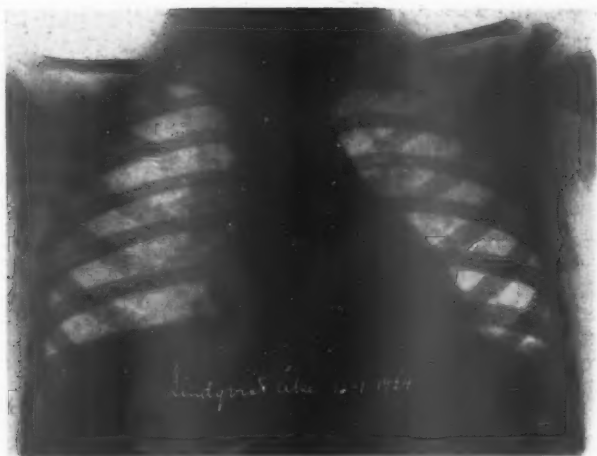


Fig. 37.



Fig. 38 a.

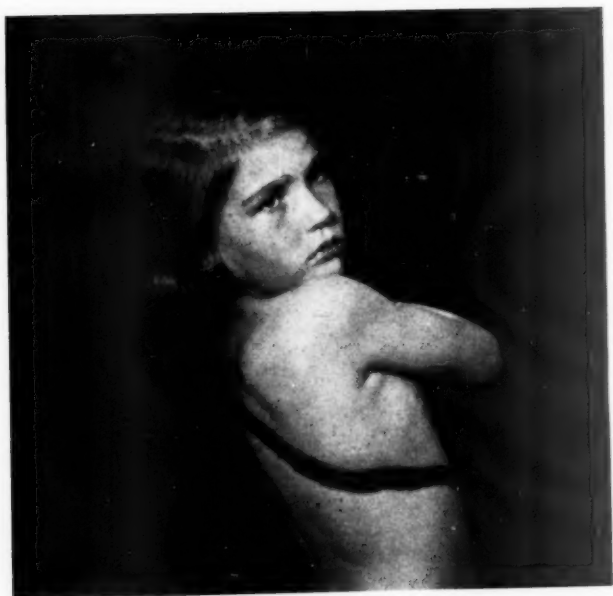


Fig. 38 b.



Fig. 39.

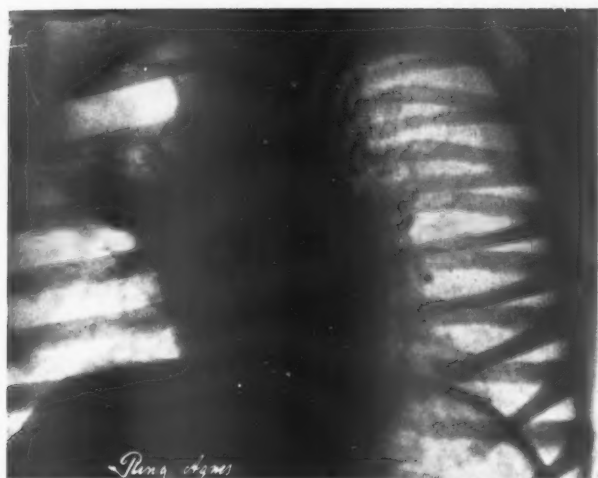


Fig. 40.

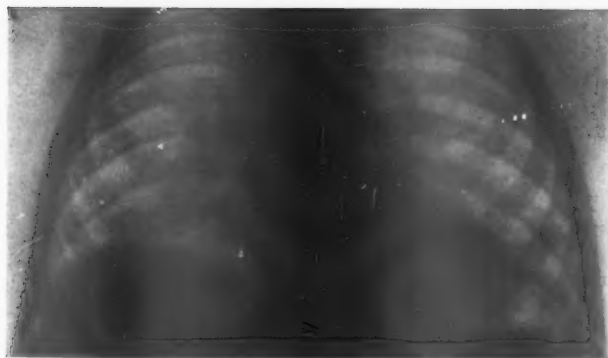


Fig. 41.

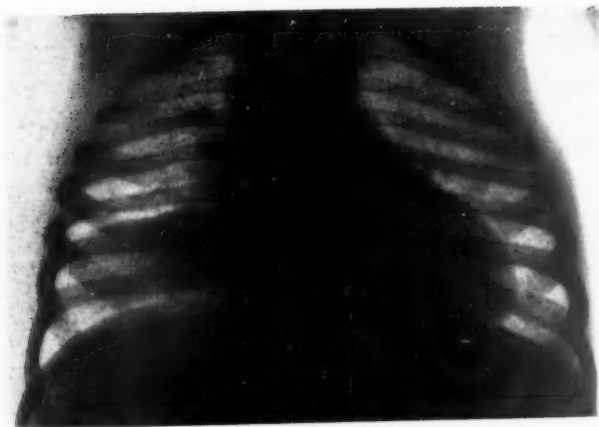


Fig. 42.

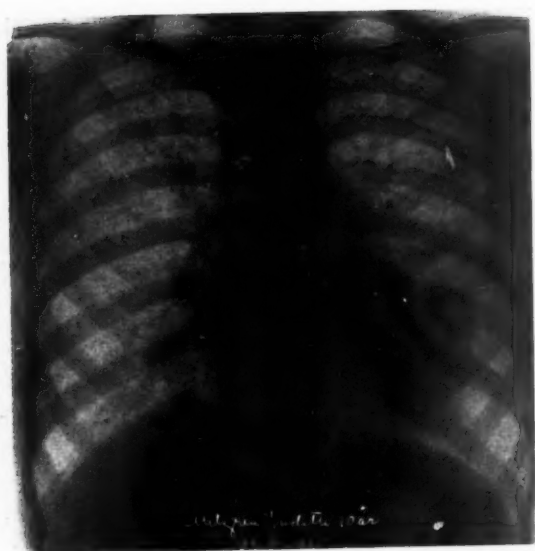


Fig. 43.



Fig. 44.



Fig. 45.



Fig. 46.

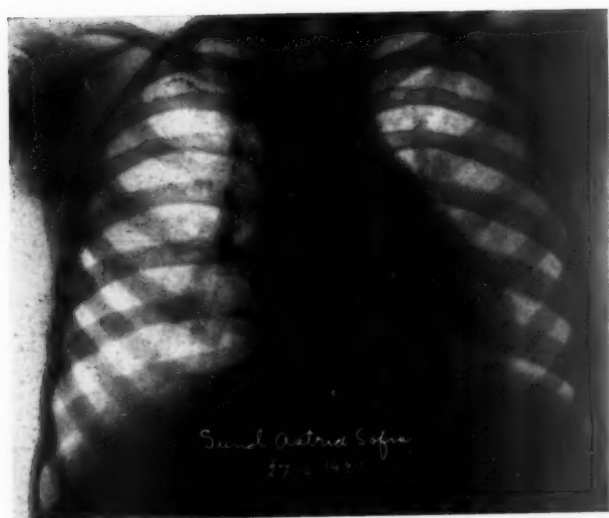


Fig. 47.

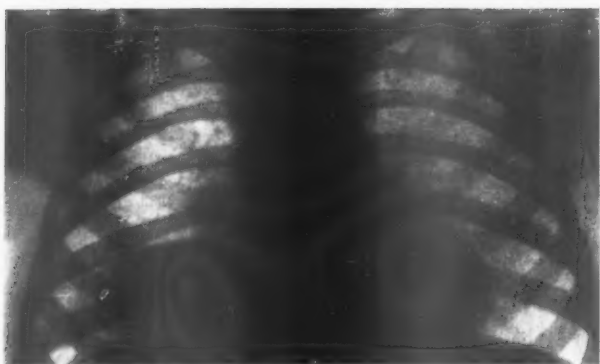


Fig. 48.

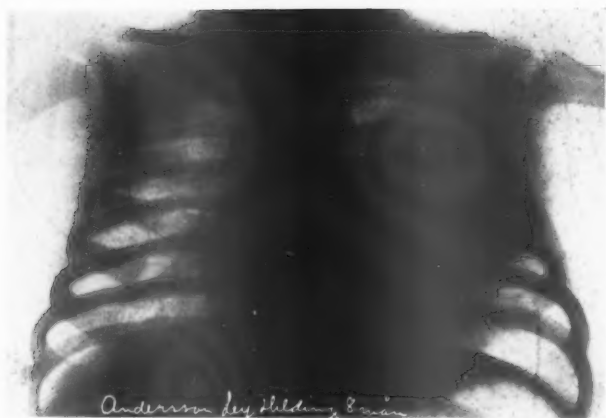


Fig. 49.



Fig. 50.

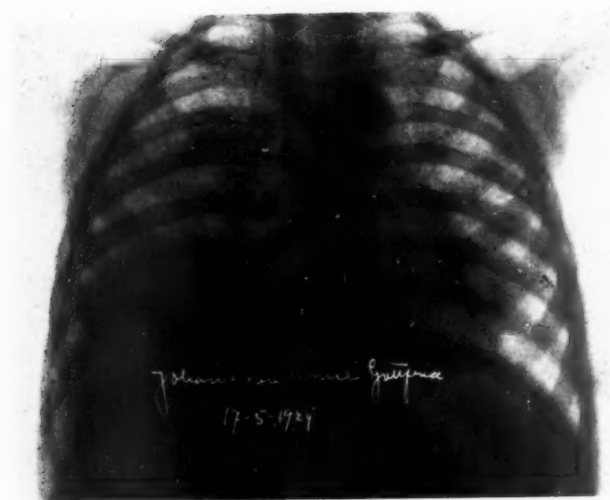


Fig. 51.

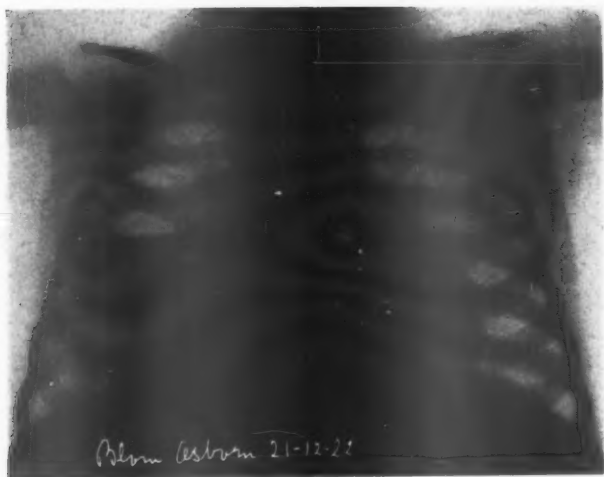


Fig. 52.

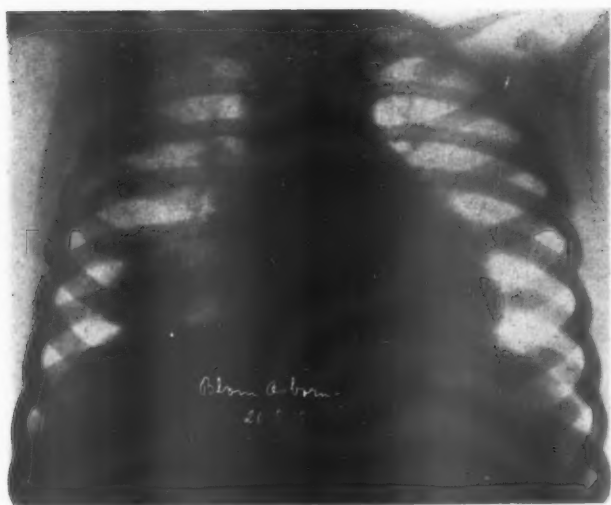


Fig. 53.

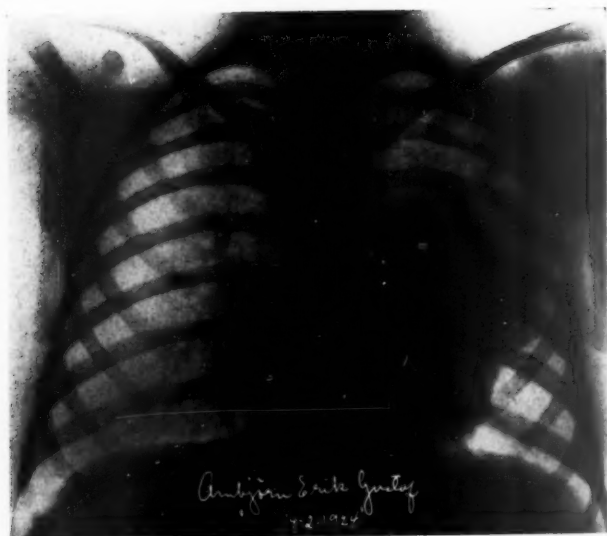


Fig. 54.

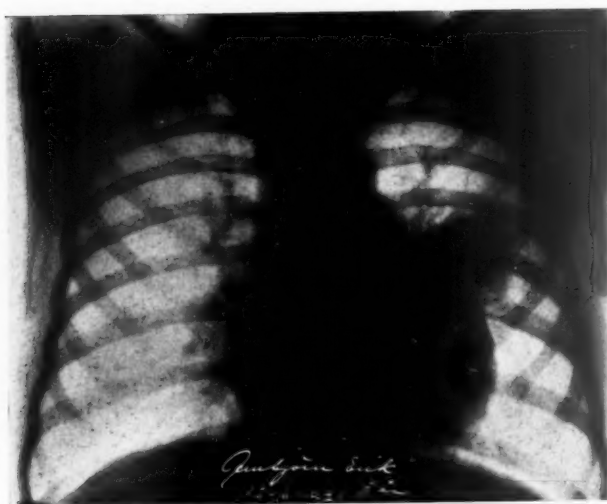


Fig. 55.



Fig. 56.



Fig. 57.



Fig. 58.



Fig. 59.



Fig. 60.



Fig. 61.

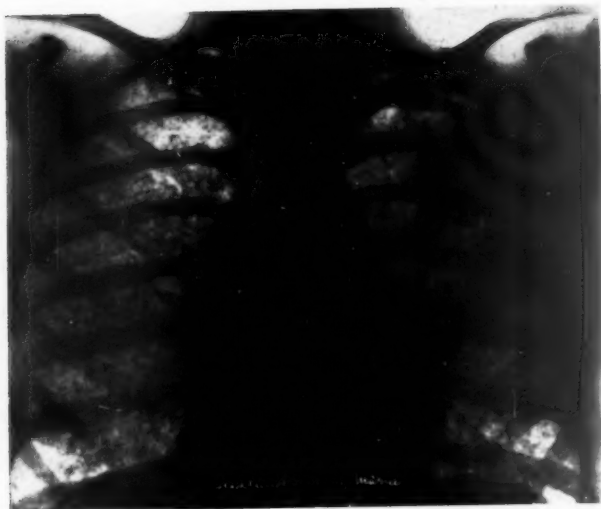


Fig. 62.

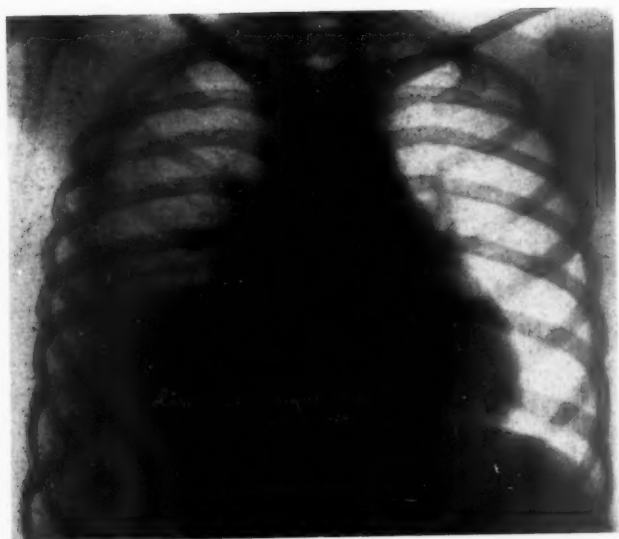


Fig. 63.

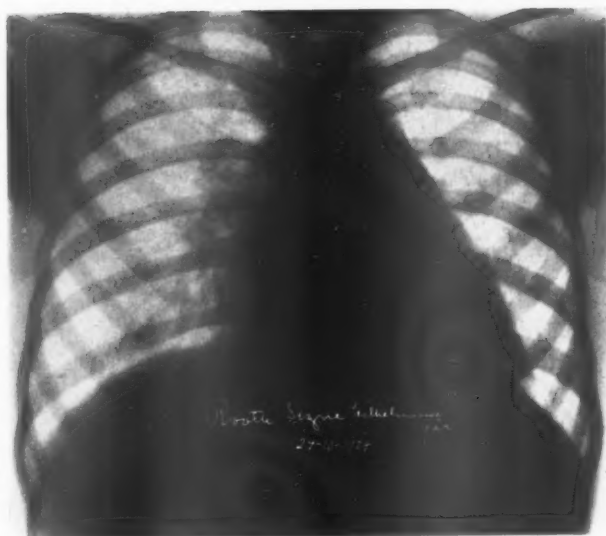
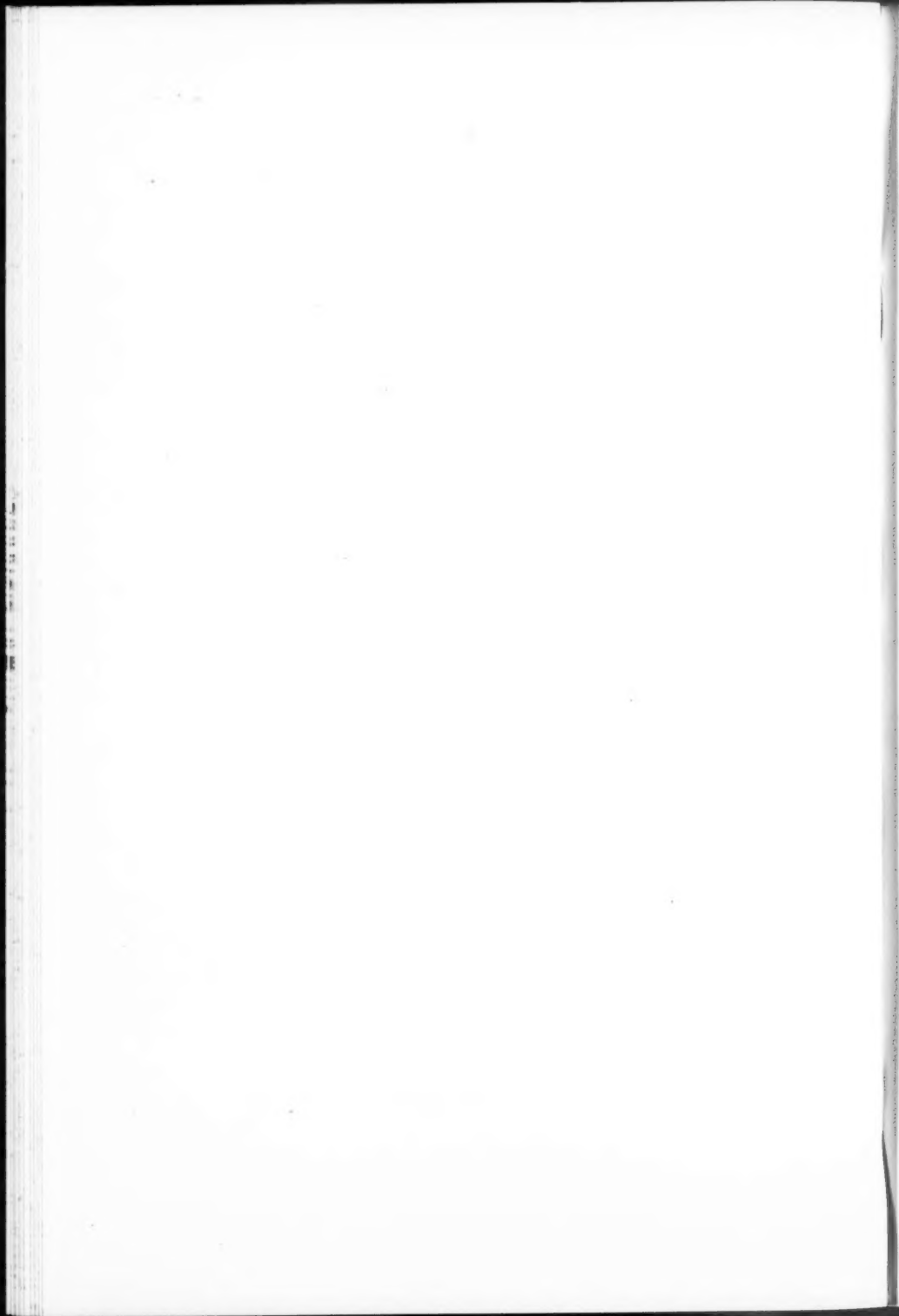


Fig. 64.



Fig. 65.



on voit au contraire une diminution du contenu aérien, diminution qui peut aller au point qu'une ombre massive occupe toute la partie intéressée du poumon. Ainsi en est-il dans l'image que je vais maintenant montrer.

Dans ce cas (fig. 46) il s'agit d'une fillette de trois ans et demi. On observe une forte condensation de la partie supérieure du champ pulmonaire droit avec une limite particulièrement tranchée en bas vers le reste du poumon qui a subi une transformation emphysémateuse. Cette condensation est l'effet d'une bronchosténose, mais la base anatomique en est incertaine: vraisemblablement de l'atélectasie, de l'oedème, de l'hyperémie ou quelque autre conséquence de la tuméfaction des ganglions bronchiques. Pendant les six mois que la fillette fut hospitalisée on observe chez elle tout le temps, lors de l'inspiration, un déplacement respiratoire prononcé de cœur à droite. Quand elle revint au bout d'un an, la condensation avait disparu (fig. 47), ainsi que la bronchosténose; par contre, sur l'écran, apparaissait un ganglion paratrachéal calcifié situé en dedans de la condensation préexistante, cause de la bronchosténose. Dans la fig. 48 nous avons affaire en échange à une bronchosténose située dans la base. La figure est du même genre que la précédente. C'est la même limite tranchée du côté du champ pulmonaire emphysémateux. Il existait ici un déplacement inspiratoire du cœur vers la droite. La jeune patiente n'offre maintenant ni condensation ni bronchosténose. Enfin, dans la fig. 49, nous sommes en présence d'une sténose gauche; il s'ensuivit une condensation qui persista pendant trois à quatre mois; la sténose a maintenant complètement disparu. Il existait un déplacement inspiratoire du cœur vers la gauche.

Ces constatations ne sont pas rares dans la tuberculose des ganglions bronchiques, mais en général on est porté à les négliger. Grâce au signe de JACOBSON elles sont faciles à reconnaître, si seulement on pense à étudier sur l'écran la façon dont se comporte le cœur pendant la respiration. Toutefois le signe de JACOBSON n'a pas une valeur pathognomonique pour la bronchosténose; il peut survenir également dans une série

d'autres affections, mais dont l'étude nous entraînerait trop loin en ce moment. Pour ma part je ne l'ai jamais vu à un degré aussi élevé et avec une condensation présentant des limites aussi tranchées vers l'emphysème pulmonaire environnant que dans la bronchosténose. Des figures que je viens de montrer il ressort que la bronchosténose peut être une cause de condensation, mais que, aussi chez les enfants tuberculeux, elle n'est pas d'une nature anatomiquement tuberculeuse.

La parésie du diaphragme comme complication de la tuberculose des ganglions bronchiques s'observe plus rarement. Pour ma part je n'ai pas eu l'occasion de la voir plus de deux fois. J'ai en vue les parésies diaphragmatiques susceptibles d'avoir une importance pour le diagnostic différentiel, surtout à l'égard des exsudats pleurétiques ou des infiltrations pulmonaires. Quand le diaphragme se paralyse à la suite d'une lésion du phrénique, elle-même provoquée par une tuberculose des ganglions bronchiques, le côté paralysé demeure élevé, ce qui se voit surtout pendant l'inspiration, tandis que le diaphragme du côté opposé s'abaisse. L'abaissement inspiratoire du diaphragme paralysé est faible ou nul. Bien plus, dans certains cas de paralysie prononcée, l'atonie du muscle peut être telle qu'on observe au contraire un soulèvement inspiratoire du diaphragme. Ainsi en était-il dans le cas dont je présente maintenant la photographie (fig. 50). Il s'agit d'un enfant de deux ans avec une forte condensation du hile du côté droit. A cette époque il n'existait pas encore de parésie diaphragmatique. Quelques mois plus tard on constata une forte matité au dessus de la moitié inférieure du poumon droit avec affaiblissement du bruit respiratoire. Sur le cliché radiographique (fig. 51) se voyait une ombre dense, passablement diffuse, occupant la moitié inférieure du champ pulmonaire droit. Cette modification fut interprétée comme un épanchement, mais des ponctions exploratrices demeurèrent négatives. Sur l'écran la moitié gauche du diaphragme se déplaçait normalement, par contre la moitié droite s'élevait pendant l'inspiration. Ainsi donc la »condensation» était due à l'ascen-

sion de l'ombre du foie. Cette parésie diaphragmatique persista pendant au moins six mois. Sans le contrôle de l'écran on aurait pu dans ce cas être tenté de considérer la forte condensation que simulait l'ascension du foie comme une infiltration ou un dépôt pseudomembraneux (les ponctions ayant été négatives).

J'en arrive ainsi à la tuberculose du poumon. Dès le début de ce travail j'ai présenté un type de cette affection, à savoir un foyer primitif de tuberculose. Si le foyer primitif lui-même ou sa réaction périfocale prennent de telles proportions qu'il existe des symptômes d'infiltration, nous sommes alors en présence d'une forme fréquente de la tuberculose pulmonaire chez l'enfant. Comme exemples de ces fortes infiltrations autour d'un foyer de pneumonie caséuse je présenterai les photographies de deux autres cas. La première (fig. 52) fut prise chez un enfant tuberculeux d'un an. Nous y voyons une condensation massive embrassant la moitié inférieure du champ pulmonaire droit avec un sinus costodiaphragmatique libre. Juger à ce stade la nature de cette condensation est impossible. Mais, deux années plus tard, l'image devient partiellement analysable (fig. 53). Toute la condensation se réduit alors à une petite zone à peine grosse comme une noisette et qui constitue les restes d'une pneumonie caséuse circonscrite, suivant toute probabilité un foyer primitif. L'image présentée par la première photographie pouvait donc bien être due à une pneumonie caséuse avec réaction périfocale de voisinage. Le second cas était celui d'un garçon de dix ans. Nous trouvons une forte condensation dans les deux tiers moyens du champ pulmonaire gauche (fig. 54). La fièvre, l'affaiblissement de l'état général, l'échec des ponctions exploratrices et la réaction positive donnée par la tuberculine faisaient que le diagnostic de grande pneumonie caséuse paraissait des plus vraisemblables, étant donné surtout que l'altération persista pendant des mois. Un an plus tard environ elle est cependant réduite, en dehors, à une petite nébulosité et, en dedans, à un petit foyer aux limites tranchées, gros comme une prune, granuleux et d'une opacité calcaire (fig. 55). En somme, il

s'est également agi dans ce cas d'une pneumonie caséuse limitée avec réaction périfocale. S'agissait-il oui ou non d'un foyer primitif au sens propre du terme? Il est difficile de la dire et de pareils faits ne se peuvent distinguer d'une manière positive des pneumonies caséuses usuelles de l'enfant. Malheureusement ces infiltrations caséuses ne sont pas toujours d'aussi bonne nature qu'elles le furent chez ces deux patients. Voici maintenant un cas (fig. 56) où la condensation occupe plus de la moitié supérieure du champ pulmonaire droit et où l'autopsie montra une grande pneumonie caséuse avec nécrose caverneuse des parties centrales et supérieures. Dans cette figure rien ne nous dit avec certitude qu'il s'agit d'une infiltration entièrement caséuse et qu'il ne s'agit pas plutôt d'un foyer caséux avec réaction périfocale, non caséuse.

Je vais montrer une autre affection d'origine tuberculeuse et qui est des plus typiques chez l'enfant. Voici les photographies d'un enfant de sept mois ayant subi une infection tuberculeuse. Sur la fig. 57 nous voyons une condensation massive, très étendue, occupant la plus grande partie du champ pulmonaire droit. Ces altérations persistèrent pendant plus de six mois (fig. 58), puis elles commencèrent à s'atténuer de plus en plus à partir du sommet; elles se présentent maintenant comme le montre la fig. 59, c'est à dire qu'il n'en reste plus que des traces faibles dans la partie la plus inférieure du lobe supérieur. Quelle fut dans ce cas la base anatomique? On ne saurait le dire. En tout cas, il n'est rien resté, sous forme d'opacité calcaire, comme dans les faits qui viennent d'être présentés; jusqu'à plus ample informé on ne peut donc attribuer cette condensation au même processus, à une réaction périfocale autour d'un noyau caséux. Était-ce une pneumonie gélatineuse, une pneumonie lobaire à résolution fort lente, ou des altérations non spécifiques de quelque autre nature? Encore une fois nous l'ignorons. Ces sortes d'infiltration pulmonaire de bonne nature chez les enfants tuberculeux ne sont nullement exceptionnelles. Un jour ou l'autre tout médecin a certainement rencontré des cas de ce genre. Ceux-ci constituent une manifestation très importante dans le domaine de

la tuberculose infantile et leur bonne nature, de même que leur tendance à la résorption spontanée, nous enseignent combien il faut être prudent, quand il s'agit d'apprécier des infiltrats radiographiques chez les enfants tuberculeux ou quand nous voulons juger l'action des remèdes spécifiques de la tuberculose. Ces infiltrats de bonne nature sont classés sous le nom d'épithuberculose, terme par lequel on a voulu laisser entendre que la maladie, du point de vue anatomique, n'est vraisemblablement pas tuberculeuse, mais que, du point de vue étiologique, elle a quelque chose à voir avec l'infection tuberculeuse des enfants.

D'après mon expérience personnelle, ces épithuberculoses ne constituent pas des syndromes pathologiques univoques. J'ai déjà montré des exemples de régression spontanée de ces sortes d'infiltrats se présentant sous forme d'infiltrations périphériques développées autour d'un foyer primitif; j'ai aussi montré des exemples d'infiltrats de bonne nature sous forme d'altérations secondaires consécutives à une bronchosténose. Dans d'autres circonstances enfin il n'est nullement question d'infiltrats au sens propre du mot; ce sont des exsudats pleurétiques, notamment interlobaires et, parmi les cas de pleuresies interlobaires que je viens de présenter, nous avons des exemples de condensation qu'on peut interpréter et qui même, dans nombre de cas, ont été interprétés comme des infiltrations.

J'en arrive ainsi à une forme assez rare de la tuberculose pulmonaire chez les enfants: la phthisie typique, telle qu'on l'observe chez les adultes. Elle atteint surtout les enfants qui approchent de la puberté, mais elle peut survenir plus tôt. Le tableau radiographique en est bien connu grâce à la röntgenologie des adultes; par suite, c'est uniquement pour être complet que j'en présente deux exemples caractéristiques. La fig. 60 montre une phthisie siégeant dans les parties moyennes des poumons. La fig. 61, par contre, est un exemple d'une tuberculose des sommets. Nous voyons çà et là quelques vieux foyers guéris et calcifiés, probablement des foyers primi-

tifs, et de plus une condensation à petites taches, d'origine récente, dans le sommet du poumon gauche.

Une forme, qui n'est pas rare, de la tuberculose pulmonaire chez l'enfant est la tuberculose miliaire. L'image radiographique en est tellement connue qu'il peut sembler superflu de la décrire; je n'en montrerai donc qu'une seule image. Autant le diagnostic est certain dans la fig. 62, autant peut-il être incertain dans d'autres circonstances. Le cliché doit être bien réussi pour que les foyers apparaissent avec la netteté visible sur cette figure. De temps à autre on obtient en échange une nébulosité diffuse s'étendant aux deux champs pulmonaires ou bien même on ne voit rien qui semble s'écarter de l'image normale des poumons. Il n'y a donc rien d'extraordinaire à ce que, aux autopsies de méningite, on découvre une tuberculose miliaire des poumons sur laquelle les rayons de Röntgen n'avaient fourni aucun renseignement. Il est important de se rappeler que certaines autres affections peuvent être confondues avec la tuberculose miliaire, notamment la stase pulmonaire, les bronchopneumonies multiples et la diffusion bronchogène de la tuberculose. Un homme de grande expérience dans la radioscopie des enfants, *DUKEN*, dit avoir rencontré un cas où le diagnostic porté en radiographie était celui de tuberculose miliaire; à l'autopsie, en effet, on rencontra des altérations qui avaient les apparences macroscopiques de cette affection, mais, à l'examen histologique, on découvrit que ces lésions n'avaient rien de tuberculeux. Il est bon de se rappeler ce fait avant de proclamer hâtivement la guérison d'une tuberculose miliaire. Une guérison de la tuberculose miliaire est probablement possible; on croit l'avoir constatée quelquefois et l'on voit alors un abondant semis de foyers calcifiés. Plus la maladie se prolonge et plus grandes sont éventuellement les chances de guérison; malheureusement nous voyons presque toujours les cas même les plus chroniques aboutir à un naufrage. J'ai observé un patient dont la maladie dura sept mois et chez lequel cependant une riche accumulation de tissu conjonctif autour des foyers démontrait la tendance à la guérison.

Pour finir, disons quelques mots des affections pleurales tuberculeuses chez l'enfant. Elles ne diffèrent pas de celles des adultes, si l'on fait abstraction des pleurésies médiastino-interlobaires dont il a déjà été question dans ce travail. Des autres épanchements plus diffus, je ne montrerai que quelques images et en passant. Voici (fig. 63) l'aspect habituel d'un exsudat du côté droit. On voit de plus sur la photographié des restes d'un exsudat interlobaire sous forme d'un épaississement du sillon interlobaire. Chez les enfants atteints de tuberculose un sillon interlobaire visible est un phénomène très commun et cette constatation plaide par conséquent, dans une certaine mesure, en faveur d'une infection tuberculeuse. Toutefois cette apparence peut également être engendrée par des affections non tuberculeuses. Je n'ai certainement pas besoin de montrer comment les mouvements du diaphragme et la constatation de la réplétion du sinus costodiaphragmatique ou sa vacuité pendant la respiration nous donnent des indications fort importantes pour juger de la présence de pleurésies même fort légères. Voici (fig. 64) une forme, souvent méconnue, de pleurésie: la pleurésie médiastinale. Nous voyons qu'il existe une ombre triangulaire, à bords tranchés, entre le diaphragme et la colonne vertébrale; cette ombre est visible directement à travers l'ombre du cœur. Voici enfin (fig. 65) un cas de pneumothorax avec épanchement développé sur une base tuberculeuse.

Acrocéphalosyndactylie.¹

Par

J. DE BRUIN.

Professeur de Clinique infantile à l'Université d'Amsterdam.

En 1906 APERT² a présenté dans une séance de la Société médicale des Hôpitaux de Paris une fille de 15 mois avec une combinaison de malformations congénitales de la tête, des yeux et des membres, à laquelle il a donné le nom d'acrocéphalosyndactylie, par ce nom-là voulant indiquer les anomalies les plus prononcées (crâne en tour, syndactylie).

La tête est allongée en haut, raccourcie et élargie, l'occiput est fort aplati et dirigé verticalement en haut. Le front présente aussi cette direction verticale et en même temps une proéminence en avant, causée par des bosses osseuses, situées aux deux côtés de la suture médio-frontale. D'un côté la bosse est en général plus grande et promine d'avantage que de l'autre côté. La base du crâne est très réduite dans le sens antéro-postérieur. C'est en profil qu'on voit le mieux la forme de la tête (fig. 1, 5, 11). Alors on s'aperçoit, que le front et l'occiput sont très hauts et ont tous deux une direction parallèle et verticale et se continuent en un angle presque droit dans la ligne du profil de la voûte du crâne. La partie supérieure de ce crâne ne présente pas la forme pointue, qu'on voit dans une autre espèce de crâne en tour. On indique généralement

¹ D'après une communication dans la séance combinée de la Société de Pédiatrie de Paris et de la Société Néerlandaise de Pédiatrie du 26 Septembre 1925 à Amsterdam.

² Bulletins et mémoires de la Société médicale des hôpitaux de Paris, 1906, p. 1310.

cette dernière forme par le nom d'oxycéphalie, tandis qu'on emploie le nom d'acrocéphalie pour la forme en dôme, comme on la voit dans l'acrocéphalosyndactylie. La grande fontanelle est presque toujours plus grande et s'étend surtout plus vers l'avant et vers l'arrière que chez le nourrisson normal. Fréquemment on peut palper la petite fontanelle comme une partie non ossifiée, ce qui est moins souvent le cas des fontanelles latérales. Les sutures crâniennes avec une direction antéro-postérieure sont en général largement ouvertes à la naissance et restent ainsi jusqu'à l'âge de 1 1/2 ans ou encore plus longtemps, tandis que les sutures d'une direction transversale (suture coronaire et suture lambdoïde) sont dans la plupart des cas déjà fermées chez le nouveau-né. Les sutures ouvertes, bombant souvent en avant à cause de l'augmentation de la pression intracrânienne, forment plus tard par leur ossification un cimier, qui a fait comparer le crâne à un casque de pompier.

Souvent les globes oculaires sont poussés en avant (exophthalmie), tandis que la fente palpébrale est dirigée obliquement de haut en bas vers l'extérieur (donc en sens inverse que dans le mongolisme).

Le nez est petit, la racine est élargie et enfoncée.

À la radiographie la table interne du crâne présente des impressions digitates bien prononcées (fig. 15), mais dans les premiers mois de la vie elles font souvent défaut.

On trouve donc sans exception des malformations considérables du crâne, mais, sauf aux yeux et au nez, on ne rencontre pas d'anomalies aux parties inférieures de la tête. Cependant on voit de temps en temps des déformations importantes dans la cavité orale (des plis transversaux ou bien un palais très haut ou fendu).

Aux mains et aux pieds les doigts et les orteils sont plus ou moins soudés entre eux (syndactylie). Dans la majorité des cas les 3 doigts médians sont confondus en une seule masse, tandis que le pouce et le petit doigt sont restés libres et mobiles; dans la minorité c'est seulement le cas pour l'auriculaire. Cette syndactylie ne consiste pas ordinairement dans une simple

soudure des parties molles, mais les os métacarpiens et les phalanges voisins sont souvent fusionnés totalement par des soudures osseuses ou au moins anastomosés par des ponts osseux. En outre la syndactylie est à type distal, c'est-à-dire, tandis que la paume de la main conserve sa largeur normale, les extrémités des doigts sont entièrement soudées. Par cette dernière particularité de la syndactylie en combinaison avec une flexion dans les articulations metacarpo-phalangéales la main présente la forme d'une main d'accoucheur ou plutôt d'une cuiller. Quelquefois il y a plus que 5 doigts (polysyndactylie) ou bien un ou plusieurs doigts (ectrodactylie) ou une ou deux phalanges manquent (brachydactylie). Le pied a la forme d'un battoir.

Le développement intellectuel de ces enfants pourrait peut-être s'effectuer d'une façon presque tout à fait normale dans la majorité des cas, si leur éducation première ne laissait pas ordinairement à désirer. En effet ils sont fréquemment considérés à tort comme des arriérés et servent de risée aux autres élèves, de telle sorte, qu'on est souvent forcé de les renvoyer de l'école, si l'admission ne leur en est refusée d'avance. Une idiotie complète semble être très rare dans l'acrocéphalo-syndactylie. L'ouïe est bonne, l'odorat et la vue au contraire diminuent quelquefois considérablement, la vue jusqu'à une cécité complète. Heureusement ce n'est pas souvent le cas.

Maintenant je finirai cette description brève et incomplète, mais j'aurai l'occasion de la compléter sur plusieurs points en vous présentant deux de ces cas. Ensuite je me propose de faire encore quelques remarques sur cette combinaison curieuse de malformations congénitales.

S. J. I., une fillette de 3 $\frac{1}{2}$ mois est entrée à l'hôpital le 12 Juin 1925, quelques heures après la naissance, à cause de déformations différentes de la tête et des membres. L'enfant est né à terme, spontanément, non-asphyctique et pesait 1 jour après la naissance 3,890 grammes. C'est le quatrième enfant, les 3 autres enfants sont tout à fait normaux et en bonne santé. Les parents ne sont pas consanguins; dans les deux familles il n'y a pas de déformations congénitales. Les deux parents sont en

bonne santé. La mère, qui n'a jamais eu de fausse-couche, était aussi en parfaite santé pendant la grossesse de cet enfant.

En observant l'enfant nous sommes immédiatement frappés par les déformations considérables de la tête et de tous les membres (fig. 1, 2, 5, 6).

Commençant par la *tête*, la hauteur du crâne est remarquable, tandis que l'existence d'une brachycéphalie n'est pas douteuse. La tête est asymétrique, c'est comme si la moitié droite était poussée en avant dans une direction sagittale à l'égard de la moitié gauche, ainsi la partie droite de la tête s'avance d'un demi à un centimètre de la moitié gauche. Le front est très haut et vertical, dans toute sa largeur considérablement bombé en avant, surtout à droite, par suite de proéminences aux deux côtés de la ligne médiane à la hauteur des protubérances frontales, desquelles proéminences la bosse de droite est beaucoup plus prononcée que celle de gauche (fig. 2). La partie inférieure du front se retire considérablement, de sorte que la racine du nez s'est enfoncée et les bords orbitaires supérieurs sont affaissés. En effet on ne peut pas sentir ces bords orbitaires supérieurs à travers le pli cutané assez épais, qui borde le contour orbitaire. En arrière le crâne est aplati de telle façon, que la protubérance occipitale externe manque totalement; la portion écailleuse de l'occipital est lisse et verticale. Ainsi l'occiput, se trouvant sur le même plan que le cou, est tellement aplati, qu'on ne peut pas l'appeler un occiput véritable.

La grande fontanelle (fig. 3) de dimension extraordinaire (diamètre transversal $5\frac{1}{2}$ cm.) se continue dans la large suture médio-frontale jusqu'à la racine du nez. Non seulement la grande fontanelle mais aussi la petite (fig. 4), qui comprend les parties supérieures des sutures lambdoïdes, est largement ouverte (diamètre transversal 2 cm.) ainsi que la suture sagittale, qui est en moyenne d'une largeur de $\frac{1}{2}$ à $\frac{3}{4}$ cm., quoiqu'elle atteigne à deux endroits, par pénétration en forme triangulaire dans l'os pariétal gauche, une largeur de $1-1\frac{1}{2}$ cm. De cette manière l'ensemble de la suture sagittale et des deux fontanelles donne l'impression de ne former qu'une seule et même grande fontanelle d'une longueur de $20\frac{1}{2}$ cm., s'étendant de la racine du nez jusqu'à la limite supérieure de l'os occipital. Les deux fontanelles et les sutures non synostosées sont de niveau avec le crâne et ne proéminent donc pas. Les sutures coronaires au contraire se sont ossifiées en formant des crêtes proéminentes et sont par conséquent fermées comme les autres sutures craniennes et les fontanelles latérales. Il n'y a pas d'osselets Wormiens.

Dans la nuque se trouvent de grandes teleangiëctasies, celle de l'occiput atteint une surface d'une pièce de 5 francs. Sur le front et sur la lèvre supérieure se trouvent aussi quelques-unes de ces taches.

Les yeux sont gros et présentent une exophthalmie, un peu plus marquée à droite qu'à gauche. Les yeux ne sont jamais tout à fait fermés, même pendant le sommeil (lagophthalmie). Les fentes palpébrales sont obliques vers le bas et en dehors. De temps en temps on s'aperçoit tout à coup d'un strabisme divergent considérable (fig. 3), qui disparaît complètement quelques minutes après. L'oculiste (Dr. SMIT) ne trouve aucune anomalie à l'examen ophtalmoscopique, excepté une petite défectuosité de la peau et de la muqueuse au milieu de la paupière supérieure droite, limitée en dedans par quelques petites cicatrices.

Les oreilles sont longues et étroites, légèrement déformées et se terminent en point. L'oreille droite est un peu plus longue et étroite que celle de gauche.

La face est légèrement aplatie; front, joues, menton semblent être sur le même plan vertical. Les apophyses zygomatiques proéminent légèrement. Il n'y a pas de prognathisme inférieur.

Le nez est court, le dos et la racine du nez sont élargis et renforcés, tandis que le point et les narines sont dirigés obliquement en haut et en avant. La respiration nasale est obstruée. Il y a une sécrétion muqueuse assez claire du nez et des végétations adénoïdiennes. Ainsi l'enfant montre une triade de symptômes: crâne en tour, exophthalmie et végétations adénoïdiennes, connue sous le nom de »syndrome d'ENSLIN».

La bouche, assez large, est à peu près toujours ouverte. Le palais est haut, de forme gothique et présente des deux côtés environ à $\frac{3}{4}$ cm. au-dessus des bords très élargis de la mâchoire supérieure une proéminence épaisse horizontale, faite par l'os couvert d'une membrane muqueuse. Ces proéminences s'avancent comme deux coulisses transversales vers le milieu, qu'elles n'atteignent pas. Leurs bords médians sont formés de plis courbés et laissent entre eux une fente d'une largeur de $1\frac{1}{2}$ cm.¹

¹ Dans l'excellent Précis des maladies des enfants 3^e édition, 1920, p. 551 APERT fait la remarque suivante: » Dans un certain nombre de cas l'acrocéphalie s'accompagne de syndactylie... ainsi que d'une curieuse déformation de la voûte palatine, qui ne se produit qu'avec la sortie des dents (c'est moi, qui ai souligné ces mots, DE BRUIN); les bords alvéolaires s'épaississent et se rapprochent l'un de l'autre vers la ligne médiane, formant comme un faux palais ou palais en soupente». S'il a eu l'intention de décrire ainsi la même déformation que présente mon enfant, sa conclusion, que ces proéminences se forment seulement après l'apparition des dents n'est pas tout à fait juste, parce que mon petit malade ne possède par encore de dents.

La langue n'est pas agrandie et présente à la pointe une fissure médiane peu profonde. Il n'y a de frein de la langue.

Les membres sont normaux, exceptés les mains et les pieds. Les mains (fig. 5) présentent la forme des mains d'accoucheur ou plutôt d'une cuiller, l'excavation au côté volaire, causée par la soudure des doigts par tissu dermique et osseux en combinaison avec une flexion des doigts dans l'articulation métacarpo-phalangéale, tandis que les bouts des doigts se sont rapprochés de telle façon, qu'ils sont serrés ensemble et se couvrent partiellement. Les ongles des trois doigts médians sont fusionnés aussi pour la plus grande partie. Les os métacarpiens sont palpables séparément, ce qui n'est pas le cas pour des phalanges.

Une pareille syndactylie, mais sans fusionnement des ongles, se voit aussi aux pieds (fig. 6).

De l'examen radiologique du Dr. HEILBRON il résulte l'existence des déformations symétriques des mains et des pieds. Il manque aux doigts des mains (fig. 8) au moins une phalange (brachydactylie). En tout il y a seulement 3 ou 4 phalanges basales et plus distal 3 phalanges plus ou moins déformées. La phalange médiane est très élargie et présente comme son ongle un semblant de division.

Aux pieds (fig. 9) on trouve à peu près des anomalies analogues; seulement aux deux pieds il y a une soudure osseuse partielle entre le premier et le deuxième os métatarsien, tandis que la seule phalange du gros orteil, qui présente aussi une soudure osseuse avec le deuxième orteil, est extrêmement gros. Plus distal il n'y a plus que 4 phalanges osseuses.

A l'examen radiologique du crâne (fig. 7) on voit que la voûte a un système osseux assez mince; on n'aperçoit pas d'impressions digitales. La base du crâne et les fosses cérébrales sont raccourcies dans la direction antéro-postérieure. Le radiogramme montre très clairement, que le crâne brachycéphalique est trop haut. La fosse cérébrale antérieure se dirige obliquement en direction assez raide du haut en avant jusqu'en bas en arrière, tandis que la fosse cérébrale moyenne avec la selle turcique, qui est chez notre malade très petite, est repoussée en avant et en bas et se trouve donc à un niveau plus profond que normalement; par suite il y a une lordose basilaire (BERTOLOTTI). Il en résulte, que l'orifice de la selle turcique regarde en arrière.

Les cavités orbitales sont peu profondes, leur paroi supérieure descend assez rapidement du devant en haut à l'arrière en bas.

Il me faut encore mentionner une petite hernie ombilicale et que la réaction de Wassermann à l'âge d'une semaine et de

nouveau à l'âge de 7 semaines était tout à fait négative, ainsi que la réaction de Pirquet avec de la tuberculine humaine et bovine.

Ci-dessous suivent encore quelques mesures de l'enfant à l'âge de 7 semaines.

Longueur de la taille	57 cm.
Poids	4,520 grammes.
Diamètre crânien antéro-postérieur maximum . .	12 cm.
» mento-maximum	16 »
» transverse-maximum	11 $\frac{1}{2}$ »
» sous-occipito-maximum	13 $\frac{3}{4}$ »
» de la base du crâne (nasion-inion) . .	11 »
Circonférence crânienne horizontale maxima . .	36 $\frac{1}{2}$ »
» » sous-occipitale maxima . .	39 »
Courbe crânienne antéro-postérieure (nasion-inion)	22 $\frac{1}{2}$ »
» » binauriculaire transversale (tragus-tragus)	28 »
Diamètre bizygomatique	9 $\frac{1}{2}$ »
» biangulaire externe	8 »
» » interne	3 »
Longueur de l'oreille droite 4 $\frac{1}{2}$, gauche . .	4 »
Largeur » » 2 $\frac{1}{2}$, »	2 $\frac{1}{4}$ »
Hauteur totale de la tête	14 $\frac{1}{2}$ »
» de la tête à partir du tragus	11 »
» » » face jusqu'aux cheveux	9 »
» » » jusqu'à la racine du nez	6 »
Hauteur du nez	2 »
Largeur » »	2 $\frac{1}{4}$ »
Circonférence thoracique	36 $\frac{1}{2}$ »
Longueur du bras (acromion-capitulum radii) . .	8 $\frac{1}{4}$ »
» de l'avant-bras	6 $\frac{1}{2}$ »
» de la main	4 »
» du pied	7 $\frac{3}{4}$ »

Ainsi chez notre petite malade la circonférence sous-occipito maxima dépasse considérablement la circonférence horizontale maxima, à l'inverse de leur rapport que l'on constate dans un crâne normal, où ces dimensions à l'âge de 7 semaines ont respectivement 35 et 36 $\frac{1}{2}$ cm. Aussi la courbe crânienne binauriculaire transversale et les diamètres mento-maximum et sous-occipito maximum sont augmentés en comparaison avec ces mêmes dimensions chez un enfant normal, où elles mesurent respectivement à l'âge de 7 semaines: 24, 15 et 12 $\frac{1}{4}$ cm. Tout cela est en rapport avec l'allongement de la tête en hauteur.

Maintenant à l'âge de 3 1/2 mois la longueur de l'enfant est 62 1/2 cm. et le poids 5,440 grammes.

Il est évident, qu'il faut faire le diagnostic d'acrocéphalosyndactylie, vu la présence d'un crâne en dôme, d'exophtalmie et de la syn- (et brachy-)dactylie des mains et des pieds.

Grâce à la »duplicité des cas rares» je suis en état de vous présenter un deuxième malade, pas apparenté à l'enfant présenté ci-devant, avec les mêmes anomalies. Quant au 2^{ème} malade, je puis être bref.

Cette petite fille, J. L., est le 3^e enfant de ses parents, qui sont en bonne santé et non apparentés. Dans la famille n'existent pas de déformations congénitales. Après une grossesse sans aucun trouble la fille naquit d'une façon tout à fait normale. Je l'ai vu pour la première fois en Juin 1921 à l'âge de 6 mois. L'enfant présentait comme on peut voir sur les différentes photos (fig. 10) et radiographies des mains et des pieds, faites en ce temps-là, précisément les mêmes anomalies, que le malade que je viens de vous présenter. Seulement chez l'enfant, que nous voyons maintenant, ce n'était pas la moitié droite mais la moitié gauche du front, qui proéminait par une saillie osseuse à cet endroit de la dimension d'une pièce de 5 francs. Le palais de cet enfant était aussi extrêmement haut mais ne présentait pas de plis transversaux épais. Cependant le voile du palais mou était tout à fait fendu sur la ligne médiane, la fissure se continuait jusqu'au bord postérieur du palais dur. Il n'y avait pas de prognathisme de la mâchoire inférieure.

À présent l'enfant a 4 1/2 ans et un coup d'œil suffit (fig. 10—14) pour pouvoir faire immédiatement le diagnostic d'acrocéphalosyndactylie, en se basant sur le crâne (brachy- et) acrocéphalique, sur l'exophtalmie, sur les mains en forme de cuiller avec un syndactylisme complet et sur une pareille déformation des pieds. Maintenant le crâne est tout à fait ossifié, il n'y a plus de traces des fontanelles et des sutures. Du reste on n'aperçoit rien d'un cimier, décrit par APERT. Aux deux pieds le gros orteil, n'étant soudé que partiellement avec les autres orteils, est passablement mobile et montre souvent une position en extension, de sorte qu'il proémine au-dessus du niveau de la face dorsale du pied.

À la main gauche on a isolé l'an passé par une opération plastique le pouce de la masse complexe des autres doigts, mais il semble, que jusqu'à présent l'enfant n'a pas tiré beaucoup de profit du moignon très court, ainsi acquis.

Suivant la mère l'intelligence de l'enfant est bien développée. La vue et l'ouïe sont intactes. La voix est nasonnée à cause de la fissure palatine. La première dent apparaissait à l'âge d'un an, tandis que l'enfant pouvait marcher toute seule à l'âge de 2 1/2 ans. À l'examen ophtalmoscopique le fond de l'œil et la papille du nerf optique des deux côtés étaient tout à fait normaux, et à l'âge de 6 mois et à l'âge de 4 1/2 ans (Dr. SMIT).

Les radiographies des membres de cet enfant, faites à l'âge de 6 mois, ressemblent, sauf quelques différences insignifiantes, presque totalement aux radiographies du premier enfant. Cependant à cet âge il était impossible de faire un röntgenogramme du crâne, parce qu'on ne réussissait pas à immobiliser la tête de l'enfant. Quant à la radiographie du crâne, prise à l'âge de 4 1/2 ans (fig. 15), celle-ci présente très bien à la table interne de la calotte du crâne des impressions digitates, qui faisaient défaut chez le premier enfant. Il me semble, que ce serait erroné, si on voudrait tirer de ces observations la conclusion, que les impressions digitates n'existent pas chez le nourrisson avec son crâne incomplètement ossifié et qu'elles ne deviennent visibles qu'après l'apparition d'une hypertension intracrânienne. En effet, dans le cas décrit par APERT¹ en 1923, se rapportant à un enfant, mort à l'âge de 14 semaines, il pouvait constater ces impressions sur la table interne de l'écaïlle du frontal aussi bien pendant la vie par l'examen radiologique qu'après la mort par l'autopsie.

Aussi chez notre deuxième petite malade la dimension sagittale de la base du crâne et des fosses cérébrales est raccourcie, tandis qu'on ne peut nier la présence d'une lordose basilaire, peu prononcée. La selle turcique est allongée en arrière, sa paroi postérieure est presque verticale. Il n'y a d'anomalies de l'hypophyse. Ni des fontanelles ni des sutures ni d'un cimier on ne peut en trouver des traces.

Il y a dans les deux mains (fig. 16) 5 os métacarpiens, dont les 4^{èmes} et les 5^{èmes} ne sont pas complètement séparés. Plus distalement on ne peut plus distinguer très clairement les détails du squelette. Les 3 os métacarpiens médians divergent en direction distale, tandis que les phalanges basales convergent dans la même direction, de sorte qu'il reste un espace libre aux deux côtés de l'os métacarpal médian de forme plus ou moins rhomboïdale, qui ne contient pas de parties osseuses. L'espace au côté radial est plus grand que celui au côté ulnaire. Plus distalement ces espaces sont bornés par les phalangettes, placées presque en direction transversale sur l'axe de la main.

¹ Bulletins et mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris, 1923, p. 1672.

Aux deux *pieds* (fig. 17) le premier os métatarsal est extrêmement court et trapu. Aussi les phalanges du gros orteil sont fortement déformées. Les autres orteils possèdent seulement deux phalanges (brachydactylie).

Excepté ces deux cas, moi, je n'ai jamais vu dans ma pratique un malade avec cette combinaison singulière de malformations congénitales, de laquelle la cause est si peu connue. Il semble, que ces cas sont bien rares. En 1906 APERT, en signalant un cas chez une petite fille de 15 mois, ne pouvait ressembler que 9 autres cas dans la littérature, dont le premier est décrit en 1883 par VOISIN¹, quoique sous un autre nom qu'acrocéphalosyndactylie. En 1922 BIGOT², un élève d'APERT, réussissait à faire monter ce nombre jusqu'à 25 (y compris deux cas personnels), tandis qu'un an plus tard APERT³, quand il présentait le 16 novembre 1923 de nouveau un cas d'acrocéphalosyndactylie à la Société médicale des Hôpitaux de Paris, rapportait que le nombre des cas connus à ce jour atteignait 31. À la fin de 1924 LANGMANN⁴, évidemment ignorant de la thèse de BIGOT et de la publication dernière d'APERT, communiquait, en décrivant en même temps un nouveau cas, de n'avoir trouvé mentionnés dans la littérature que 30 cas (excepté le sien), observés dans divers pays de l'Europe et de l'Amérique. Vraisemblablement dans ce nombre sont compris un cas de RUH⁵ et un autre de FINI⁶, quoique LANGMANN ne les désigne pas par les noms de leurs auteurs. Quoiqu'il en soit, aux statistiques d'APERT et de LANGMANN on peut ajouter à présent au moins 3 autres cas, un de FREUD⁷ et les deux miens.

¹ Leçons cliniques sur les maladies nerveuses, 1883. Observation 138, cité d'après Bigot, Thèse de Paris, 1922, p. 60.

² L'acrocéphalo-syndactylie, Thèse de Paris 1922, p. 34.

³ Bulletins et mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris, 1923, p. 1669.

⁴ Archives of Pediatrics, 1924, p. 699.

⁵ American Journal of Diseases of children, 1916, p. 281, cité d'après BIGOT, Thèse de Paris.

⁶ Bulletino delle scienze mediche Sept.—Oct. 1920, réf. Archives de méd. des Enfants, 1922, p. 183.

⁷ Gesellschaft für innere Medizin und Kinderheilkunde in Wien, Sitzung von 13. Mai 1925.

Comme j'ai déjà fait remarquer en passant l'étiologie et la pathogénie de l'acrocéphalosyndactylie sont tout à fait inconnues. Seulement nous savons avec certitude, que cette anomalie n'est jamais ni héréditaire ni familiale, comme c'est le cas dans d'autres déformations du crâne, dont je pourrais vous nommer la dysostose cleidocranienne et la dysostose craniofaciale. Excepté quelques cas il ne se trouvait chez l'acrocéphalosyndactylie trace de syphilis à l'examen et dans l'anamnèse, dans quelques autres cas il y avait eu hydramnios.

Il va sans dire, qu'on a pensé aussi à la possibilité d'un dérangement de la fonction de quelques glandes à sécrétion interne comme cause de cette anomalie. Aussitôt que BERTOLOTTI eut constaté par les rayons X des déformations du baso-sphénoïd et de la selle turcique, — confirmées à l'autopsie d'une de ses petites malades par APERT en 1923 —, on présumait naturellement de suite, que particulièrement la fonction de la glande pituitaire était troublée à cause de l'incarcération de cette glande dans la selle turcique. Mais jusqu'à présent personne n'a pu constater ni à l'examen radiologique ni à l'autopsie des anomalies de l'hypophyse, tandis que seulement dans deux cas (les cas de BROJE-DUHL¹ et de COPPOLA¹) il existait pendant la vie des symptômes (syndrome adiposo-génital, etc.), indiquant une affection de cette glande. C'est aussi pour cette raison, qu'une hypothèse, avancée auparavant par BABÉS¹, concernant la genèse des malformations aux membres, n'a que peu de valeur pour l'acrocéphalosyndactylie. Cet auteur acceptait l'existence d'un «centre trophique basicranien» plus ou moins mystérieux, en rapport intime avec les 4 membres. Une lésion foetale, siégeant à l'os sphénoïd ou à l'hypophyse serait la cause d'un dérangement de ce centre, lequel à son tour entraînerait par la suite des changements dans la configuration des membres.

En outre on a conclu, en accord avec l'opinion au sujet de la genèse des malformations en général du crâne, énoncée il y a longtemps par VIRCHOW, qu'aussi dans l'acrocéphalosyn-

¹ Cité d'après BIGOT, Thèse de Paris.

dactylie il faut attribuer la déformation du crâne à une synostose prématurée de certaines sutures craniennes, surtout de celles de la base du crâne et des sutures coronaires et lambdoïdes. Mais qu'elle est la cause de cette synostose prématurée? Jusqu'à présent nous n'en savons rien, comme c'est le cas pour toutes les théories que je viens d'énumérer. Aussi il ne faut attribuer à ces explications qu'une valeur hypothétique.

Quant au *diagnostic différentiel* avec d'autres déformations du crâne l'acrocéphalosyndactylie ne peut pas avoir de difficultés pour celui, qui a entendu parler seulement une fois de cette anomalie, parce qu'on ne trouve dans aucun autre déformation du crâne en même temps la présence et d'un crâne en tour et d'une syndactylie (complète dans la plupart des cas). Cependant on a observé des cas d'acrocéphalosyndactylie (p. e. les deux cas de BIGOT), où la syndactylie et les autres malformations des membres étaient si minimes, qu'elles demandaient à être recherchées, de sorte que le diagnostic de ces cas comme des cas frustes d'acrocéphalosyndactylie n'était pas tout à fait facile. Dans de pareils cas on pourrait confondre la déformation du crâne avec celle qu'on trouve dans l'oxycéphalie, la dysostose cleidocranienne héréditaire et la dysostose cranio-faciale héréditaire. Dans les dernières anomalies, qui sont, autrement que l'acrocéphalosyndactylie, héréditaires et familiaires (quoique ce soit presque exceptionnellement le cas dans l'oxycéphalie) on n'a jamais observé pourtant une syndactylie. Comme j'ai déjà fait remarquer plus haut, la forme du crâne oxycéphalique est plus pointue, la forme du crâne acrocéphalique plus en dôme. En outre l'oxycéphalie n'est jamais congénitale et on ne l'aperçoit que rarement avant l'âge de 4 ans.

La dysostose cleidocranienne et la dysostose craniofaciale au contraire sont comme l'acrocéphalosyndactylie (qui est intitulée par quelques auteurs dysostose cranienne congénitale avec syndactylie) des malformations congénitales, quoique dans la dysostose craniofaciale, décrite pour la première fois par CROUZON, les malformations du crâne, des yeux et de la face ne sont évidentes que quelques mois après la naissance et que leur évolution se continue pendant l'enfance. Dans la dysos-

tose cleidocranienne héréditaire — une anomalie, signalée pour la première fois par MARIE et SAINTON en 1897 et 1898 et aussi observée en Hollande, d'après la description d'une famille, souffrant de cette malformation, par la CHAPELLE¹ dans son excellente thèse inaugurale et d'après la présentation d'un cas par FRANK² dans la séance du 14 Mai 1922 de la société Neerlandaise de Pédiatrie — il existe en premier lieu une aplasie plus ou moins complète de la clavicule, ce qui permet au sujet de rapprocher les bras parallèlement sur le devant de la poitrine, de façon à amener les têtes humérales presque en contact. Une telle mobilité anormale des bras n'existe pas dans l'acrocéphalosyndactylie. Dans la maladie de MARIE et SAINTON comme dans l'acrocéphalosyndactylie les fontanelles et les sutures avec une direction antéro-postérieure restent longtemps et largement ouvertes, quelquefois jusque l'âge adulte, tandis que le crâne présente aussi un type brachycéphalique (avec des protubérances frontales et pariétales, en général fort prominentes), mais il n'est pas question d'une acrocéphalie, c'est-à-dire d'un crâne très haut, en dôme, avec un occiput fort aplati. Ensuite une réelle protrusion des globes oculaires n'existe pas dans la dysostose cleidocranienne, quoiqu'une impression fausse de la présence d'une exophthalmie soit souvent causée par le développement défectueux du rebord infraorbital de la mâchoire supérieure.

Dans la dysostose craniofaciale de CROUZON le prognathisme du maxillaire inférieur ainsi qu'une exophthalmie réelle sont toujours présents, mais il n'y a pas de trace d'un crâne en dôme. Incontestablement il existe une déformation du crâne, mais ce n'est pas une déformation générale mais locale, faite par une bosse osseuse à peu près arrondie de volume modéré, qui est en saillie au-dessus de l'os frontal à la place de la fontanelle antérieure et qui se prolonge parfois comme une crête sagittale en avant vers le nez et en arrière vers l'os pariétal. La radiographie ne montre rien de lordose basilaire du crâne.

¹ Dysostose cleidocranienne héréditaire, Thèse de Leyde, 1918.

² FRANK, *Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde*, 1922, II, p. 1224.



Figure 1 (Enfant S. J. I.)



Figure 2 (Enfant S. J. I.)



Figure 3 (Enfant S. J. I.)



Figure 4 (Enfant S. J. I.)



Figure 5 (Enfant S. J. I.)



Figure 6 (Enfant S. J. I.)

Prof. Dr. J. de Bruin, Acrocéphalosyndactylie. Enfant No. 1 (S. J. I.),
âgée de 7 semaines.

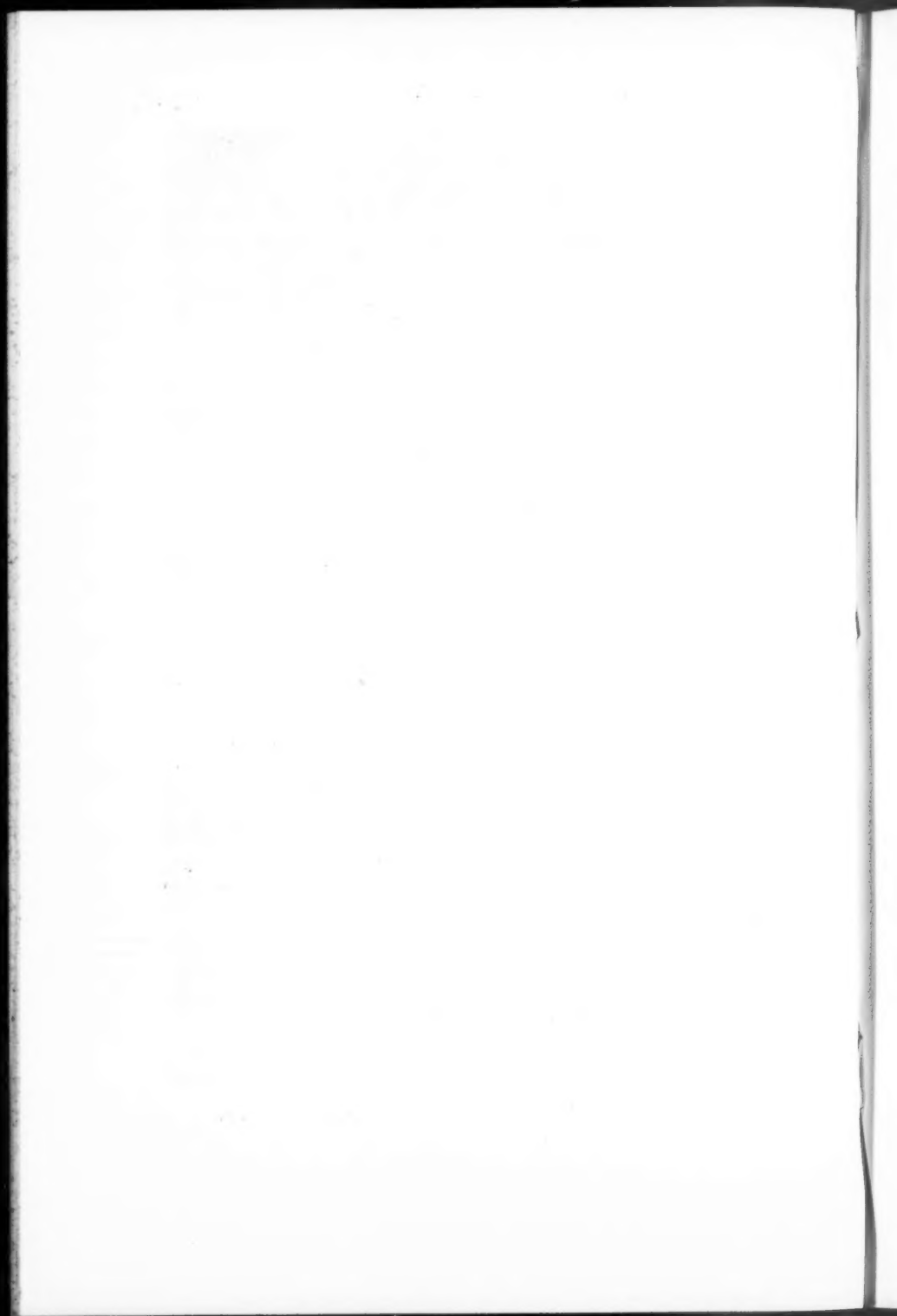




Figure 7 (Enfant S. J. I.)



Figure 8 (Enfant S. J. I.)



Figure 9 (Enfant S. J. I.)

Prof. Dr. J. de Bruin, Acrocéphalosyndactylie. Enfant No. 1 (S. J. I.),
âgée de 7 semaines.

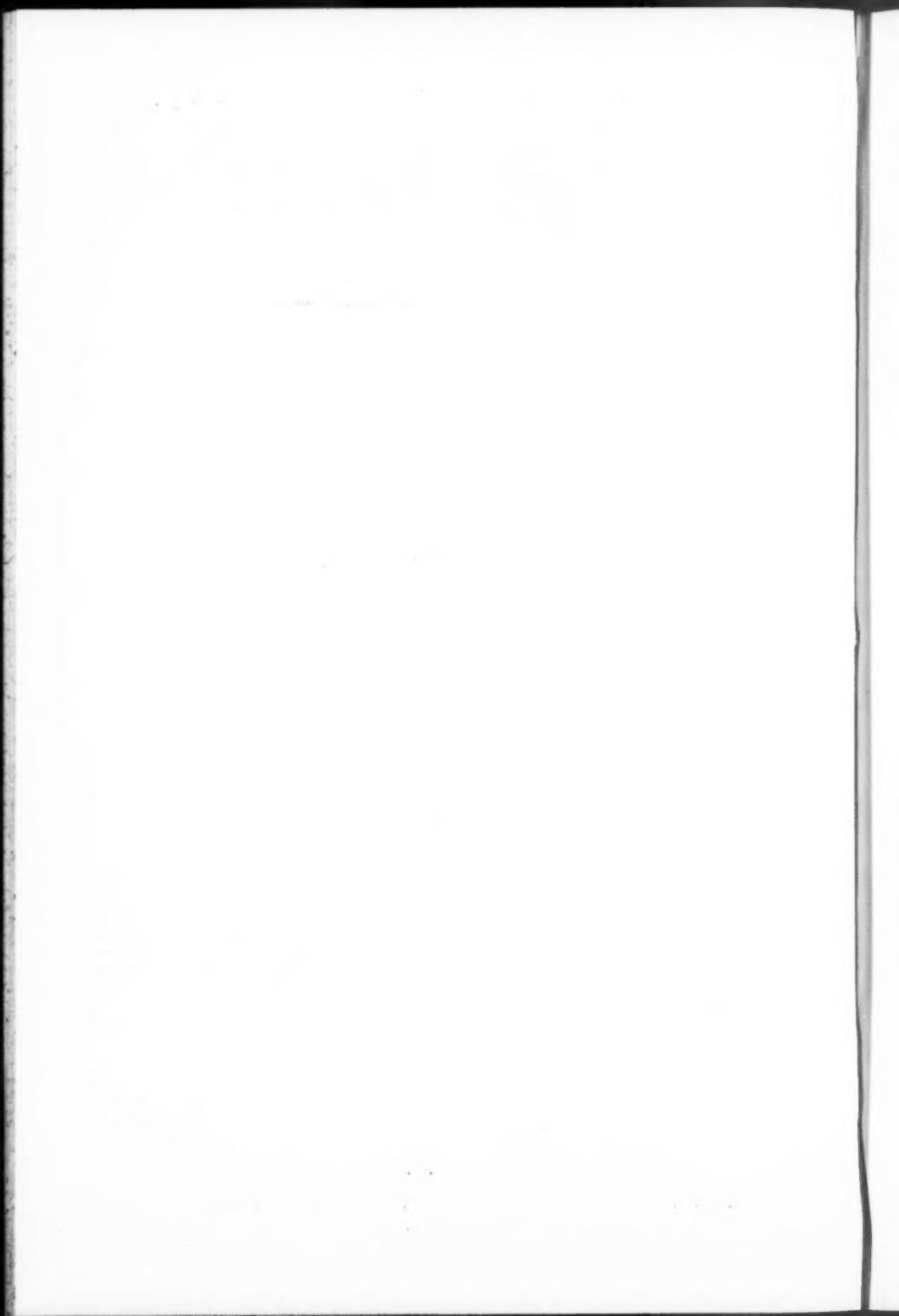




Figure 10 (Enfant J. L., âgée de 5 1/2 mois).



Figure 11 (Enfant J. L., âgée de 4 1/2 ans).



Figure 12 (Enfant J. L., âgée de 4 1/2 ans).

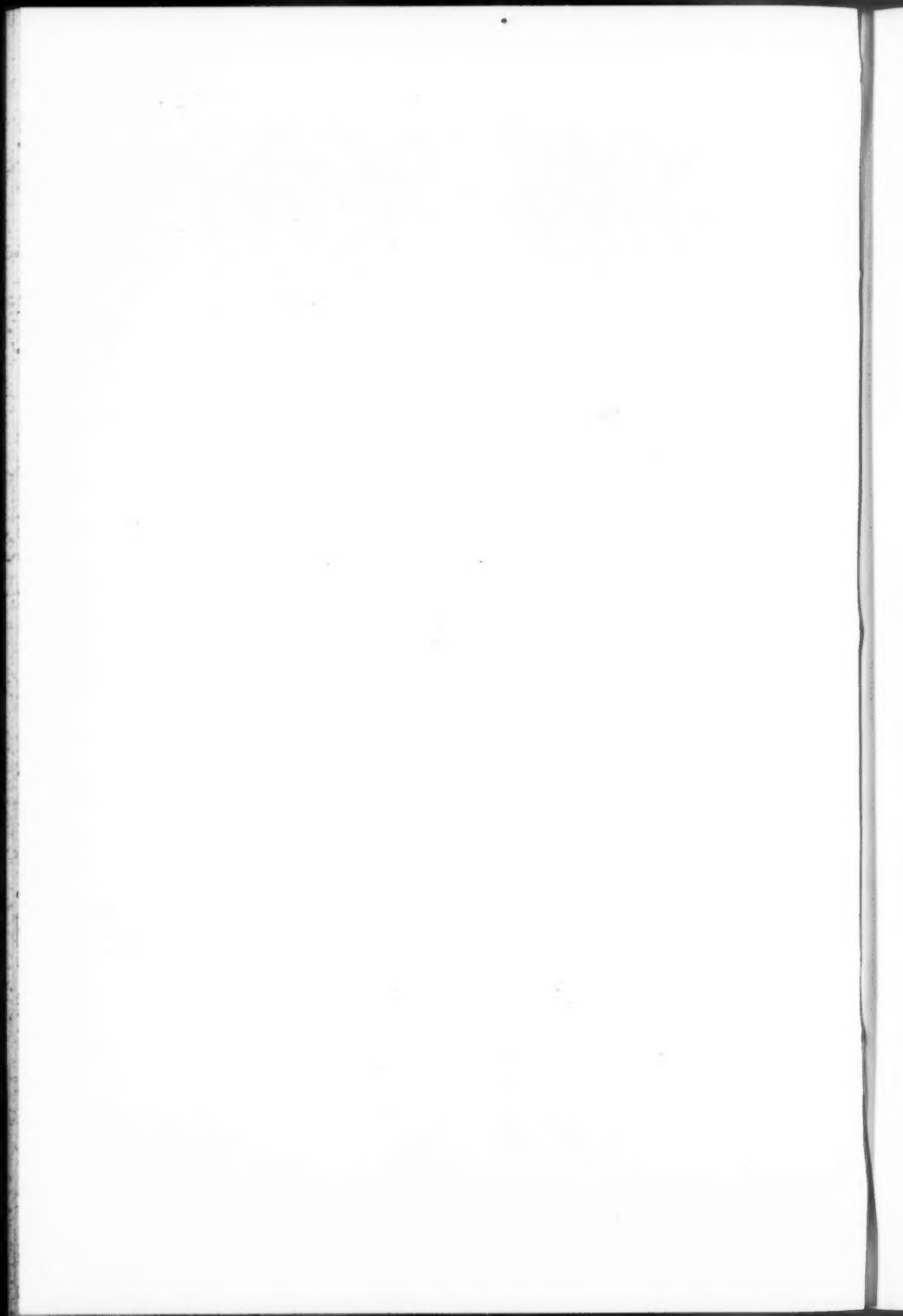


Figure 13 (Enfant J. L., âgée de 4 1/3 ans).



Figure 14 (Enfant J. L., âgée de 4 1/2 ans).

Prof. Dr. J. de Bruin, Acrocéphalosyndactylie. Enfant J. L. (No. 2),
âgée de 5 1/2 mois (fig. 10) et de 4 1/2 ans (fig. 11—17).



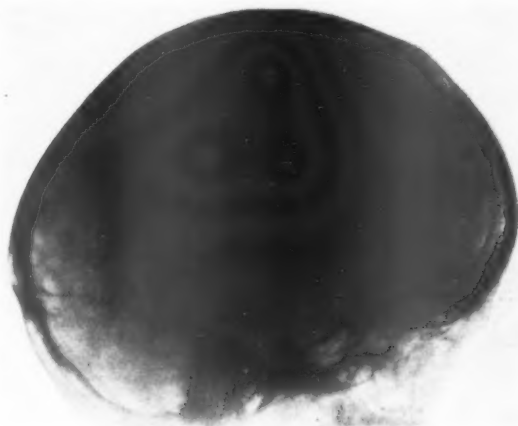


Figure 15 (Enfant J. L., âgée de 4 1/2 ans).

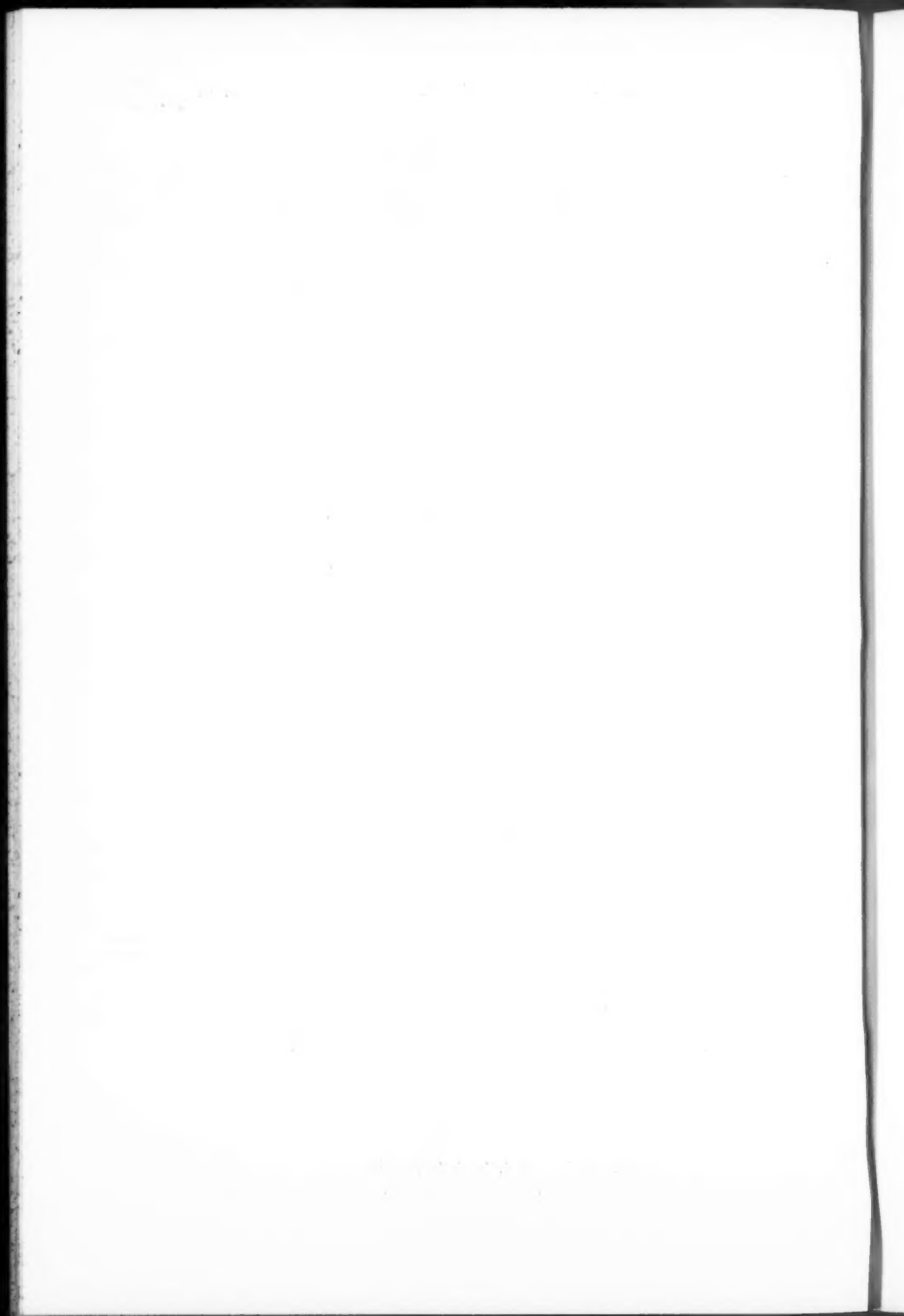


Figure 16 (Enfant J. L., âgée de 4 1/2 ans.)



Figure 17 (Enfant J. L., âgée de 4 1/2 ans).

Prof. Dr. J. de Bruin, Aerocéphalosyndactylie. Enfant J. L., (N:o 2),
âgée de 4 1/2 ans.



Le *pronostic* de l'acrocéphalosyndactylie est d'une bénignité absolue quant à la longévité; d'après APERT quelques malades ont atteint l'âge de 50 ans et plus. Un malade de COPPOLA était encore vivant et en bonne santé à l'âge de 59 ans. Quant à la vue le pronostic n'est pas toujours aussi favorable, comme je l'ai déjà fait remarquer plus haut.

Il ne peut pas être question d'un *traitement* interne, sauf dans les cas exceptionnels, où le syndrome adiposo-génital, causé par l'insuffisance hypophysaire, se montre chez les malades d'acrocéphalosyndactylie. Alors une médication opothérapique, soit avec des préparations hypophysaires seules, soit avec des préparations glandulaires associées ou alternées, doit être prescrite.

Dans les cas, où la vue est en danger par une stase papillaire par suite d'une pression intracrânienne augmentée ou d'un serrement du nerf optique dans le canal optique trop étroit, il est indiqué de décompresser les organes de la vue par des ponctions lombaires répétées (souvent sans beaucoup de résultat), ou bien par la ponction du corps calleux d'après ANTON et BRAMANN ou par enlèvement de la paroi supérieure du canal optique ou par quelqu'autre intervention chirurgicale. Heureusement il est bien rare, qu'il faille recourir à ces opérations.

On tâchera aussi de corriger la syndactylie des mains, en premier lieu des pouces, par des opérations chirurgicales. Il est grand dommage, qu'ordinairement les résultats ne soient aussi favorables, qu'on les désirerait pour les pauvres malades, parce que le bouleversement presque constant du squelette de la main met un grand obstacle au succès souhaité. Il est du reste curieux de voir, comment ces enfants apprennent quelquefois à exécuter avec leurs mains inopérées quelques manipulations simples, par exemple à manger avec une fourchette ou une cuiller, etc.

Septembre 1925.

La myosite ossifiante progressive, traitée par le jeûne hydrocarboné (l'acidose artificielle).

Par

THEODOR FRÖLICH.

Professeur de clinique infantile à la faculté de médecine d'Oslo.

La myosite ossifiante progressive est une maladie, dont tous les auteurs ont été unanimes à considérer le pronostic comme désespéré, la maladie poursuivant sa route malgré tout traitement.

Tous les auteurs s'expriment dans le même sens que HUTINEL¹: »Le traitement est impuissant, soit qu'on ait recours aux médicaments internes, soit qu'on fasse enlever les tumeurs les plus douloureuses, car le processus ossifiant ne s'interrompt pas».

Dans la littérature norvégienne on a jusqu'ici publié deux cas (LYDER NICOLAYSEN et CHRISTEN JOHANNESSEN). Dans le premier de ces cas la maladie dura des l'âge de deux ans à l'âge de quatorze ans; à cet âge la malade est morte subitement, la maladie s'étant étendue même aux membres inférieurs.

Sans m'arrêter sur tous les travaux, qui ont été publiés sur la maladie, je me bornerai à relater l'histoire de notre petit malade pour mettre en lumière les résultats du traitement par le jeûne hydrocarboné prolongé (l'acidose).

¹ Les maladies des enfants. Tome V. P. 706.

Garçon, né le 27. janvier 1921, entré à la clinique pédiatrique le 16. octobre 1923. Père bien portant, mère morte d'appendicite. Pas d'antécédents héréditaires. Nous n'avons pas des renseignements exacts sur la première année, mais la grand'mère, chez laquelle il demeurait depuis l'âge d'un an, croit, qu'il n'a jamais été malade. L'enfant a marché à 18 mois.

A un an la grand'mère a observé, que les deux pouces et les deux gros orteils étaient petits et courts. L'enfant n'était jamais tout à fait à son aise.

La grand'mère date le début de la maladie depuis octobre 1922, c'est-à-dire un an avant l'entrée à la clinique. Alors elle a observé une tuméfaction de la dimension d'une noisette dans la tempe droite; la tumeur disparaît au bout de trois ou quatre semaines.

Depuis une tumeur semblable dans la tempe gauche; elle aussi disparaît au bout de trois ou quatre semaines. Après quelque temps la grand'mère s'aperçoit qu'il existe une tumeur de la grosseur d'une pomme de terre dans les muscles de la nuque, et en outre plusieurs petites tumeurs sous la peau du cou. Toutes les tumeurs se sont développées sans cause connue et ont disparu en peu de temps (3—4 semaines). Les tumeurs étaient dures, mais pas osseuses et pas douloureuses. La peau au dessus était normale.

En janvier—février 1923 on a remarqué, que les mouvements du bras droit deviennent difficiles. Le malade a commencé de porter les aliments à la bouche avec le bras gauche. Après peu de temps les mouvements d'abduction étaient impossibles, le bras droit était pour ainsi dire accolé au tronc. En même temps une tumeur dure, de la grosseur d'une petite main commençait à se développer dans la fosse sous-épineuse droite.

Le 6. mai 1923 on a apporté le garçon au dispensaire; le médecin trouva la motilité du bras droit limité et les muscles de la région scapulo-humérale atrophiés. *La radiographie n'a pas montré du tissu osseux dans les muscles.*

Dans le courant de l'été pendant un séjour à la campagne la tumeur de la fosse sous-épineuse a disparu, et on a constaté une amélioration de la motilité du bras droit.

Mais de l'autre côté on a noté une limitation des mouvements du tronc; la flexion du tronc était très difficile; invité de ramasser un objet à terre le malade s'accroupit le corps raide.

Au mois d'août on a noté, que le cou était rigide; tous les mouvements de la tête ont été entravés. En même temps les mouvements du bras gauche sont rendus difficiles. Maintenant il s'est servi de nouveau du bras droit pour manger.

Dans la fosse sous-épineuse gauche on relève la présence de semblables masses dures comme auparavant dans la fosse droite.

Il y a un mois la grand'mère a noté une cyphose dorsale, qui depuis a diminué un peu. Pendant les attaques le garçon n'avait jamais la fièvre.

Etat actuel, le 16. octobre 1923:

Inclinaison de la tête du côté droit; le cou est immobile et rigide, tous les mouvements de la tête sont entravés; surtout il est difficile à l'enfant d'incliner la tête en avant; la rotation de la tête du côté droit est aussi très difficile.

La colonne vertébrale est raide et fixé. Si l'on fait ramasser à l'enfant un objet placé à terre, il faut le soutenir; il s'accroupit, le corps et la tête raide.

Les mouvements des deux bras sont très limités. Quand on essaye de soulever les bras, ce n'est pas possible, il ne peut pas les écarter du tronc au delà d'un angle de 20—30 degrés. Les deux omoplates sont tout à fait immobilisées et fixées au thorax. Les mouvements des coudes sont aussi très limités.

Pas d'extension complète de l'avant-bras droit sur le bras; la flexion n'est que possible à un angle de 45 degrés. L'avant-bras gauche ne peut être flechi que de 30 degrés de la position d'extension.

Le muscle sterno-cléido-mastoidien droit est tuméfié et plus dur qu'à l'ordinaire. Les muscles profonds de la nuque sont aussi très durs, rigides et tuméfiés, surtout à gauche.

Dans le bord antérieur et postérieur de l'aisselle droite on sent des masses osseuses, très dures et très aiguës (Fig. 1), tout à fait immobiles.

Du côté gauche on sent des masses osseuses semblables, se prolongeant en bas de l'humérus à la partie postérieure comme une crête osseuse (exostose). A la partie antérieure de l'humérus gauche on sent un cordon dur, presque osseux, s'étendant dans la direction de biceps.

Au thorax, au dessous de l'omoplate et dans les muscles profonds des deux aisselles on constate des masses osseuses très évidentes.

Dans la région dorso-lombaire de la colonne vertébrale on voit dans la ligne de milieu une cyphose de la grosseur d'une noix.

Il y a en outre des vices de conformation très marqués; les pouces des deux mains sont très courts; les gros orteils sont aussi très courts et petits et se trouvent en valgus.

Les muscles, les plus atteints, sont:

Les deux sterno-cleïdo-mastoldiens; du côté droit tuméfié et dur dans toute sa longueur, du côté gauche ossifié dans le tiers supérieur.

Le trapèze gauche ossifié dans la partie supérieure.

Les deux grands pectoraux ossifiés in toto entre le thorax et l'humérus en formant le bord antérieur de l'aisselle.

Les deux grands dorsaux, ossifiés entre le thorax et l'humérus en formant le bord postérieur de l'aisselle, surtout à gauche.

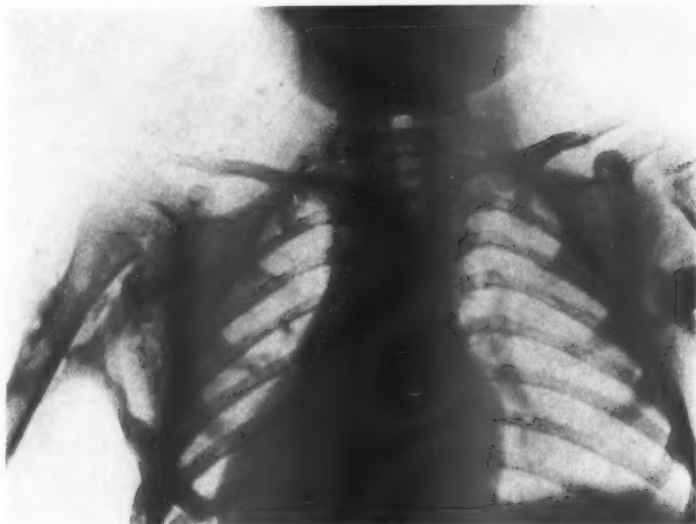


Fig. 1. Masses osseuses des deux aisselles.

Les muscles profonds des deux aisselles.

Les deux biceps, du côté droit ossifié, du côté gauche tuméfié et dur.

Les deux grands dentelés; l'ossification de ces muscles est probablement la cause de la fixation complète de l'omoplate au thorax.

Les muscles et les ligaments (sur-épineux) de la colonne vertébrale tumescés et en partie ossifiés.

Rien au cœur ni aux poumons. Les réflexes sont normaux. Pas de ganglions. Température 38. Pouls 132. Cuti-réaction négative. Urine normale. Pas de douleurs, mais l'enfant crie

incessamment. L'enfant ne peut pas porter les aliments à la bouche; *il faut lui donner à manger.*

Le 23 octobre on constate une nouvelle tumeur de consistance fibreuse dans l'aisselle droite (grand dentelé).

Le 25 octobre on fait pour l'examen microscopique une petite excision du grad pectoral ossifié et de la tumeur fibreuse, qui vient de paraître depuis quelques jours dans le grand dentelé droit.

Anatomie pathologique.¹

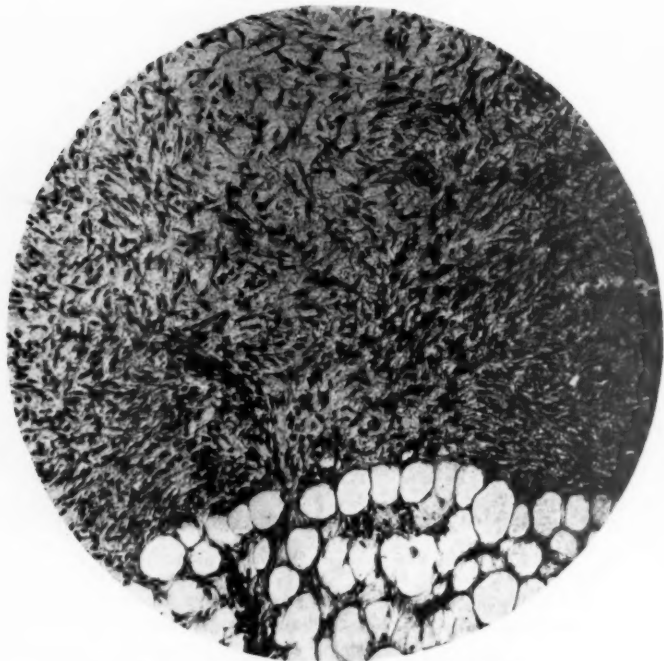


Fig. 2. Coupe histologique du grand dentelé.

Sur une coupe du grand dentelé on voit un tissu, qui est composé en partie de petits amas de cellules adipeuses et surtout d'un tissu conjonctif très riche en cellules; dans ce tissu on voit ça et là des fibres musculaires.

¹ L'examen histologique est fait avec le gracieux concours de monsieur le professeur FR. HARBITZ.

Le tissu conjonctif se compose surtout de grands cellules étoilées et d'une substance intercellulaire très abondante. Ça et là ce tissu ressemble a un tissu muqueux. La substance intercellulaire consiste en de grandes liasses, fortement colorées en rouge par eosin. On ne voit pas de tissu osseux.



Fig. 3. Coupe histologique du grand pectoral (ossifié).

Une coupe decalcinée du grand pectoral consiste en partie du cartilage hyalin.

A la périphérie le cartilage se transforme en un tissu spongi-oïde, dont les lamelles osseuses sont entourées d'une couche d'ostéoblastes.

Dans les cavités médullaires on voit des vaisseaux dilatés, entourés de tissu conjonctif très jeune. Ça et là on voit, que le cartilage se transforme en un tissu fibreux compact.

On ne voit pas des fibres musculaires striées.

17. novembre. La tumeur fibreuse dans l'aisselle droite et la cyphose dorso-lombaire ont disparu. A leur place on note depuis trois jours une nouvelle tumeur dure et immobile entre la colonne vertébrale et l'omoplate droit.

Le trapèze droit est devenu dur et tuméfié.

4. décembre. Le sterno-cléïdo-mastoidien droit est presque complètement ossifié (montré par la radiographie).

La tumeur auprès de la colonne vertébrale est devenue plus dure et plus grosse.

11. décembre. Le gonflement du sterno-cléïdo-mastoidien a diminué, le muscle n'est pas aussi dur qu'auparavant.

Tel était l'état du petit malade depuis l'entrée à la clinique le 23. octobre 1923 jusqu'au 11. décembre 1923.

Pendant ce temps là je n'ai institué aucun traitement, d'abord parce que quel qu'il fût, il aurait été impuissant, ensuite parce que j'ai voulu suivre la progression de la maladie.

Au commencement je suis parti de l'idée, que ce malade, comme tous les autres malades jusqu'ici observés, par suite d'une progression certaine de la maladie passerait par des souffrances de plus en plus vives, jusqu'à ce qu'il fût tout à fait pétrifié et allât mourir d'une complication quelconque.

Mais, en partant de ce point de vue j'ai cru, que j'avais le droit de faire l'épreuve d'un traitement, que j'ai basé sur le raisonnement suivant.

C'est une expérience, connue depuis longtemps, que les fractures des diabétiques ne guérissent que difficilement et très lentement, un fait, qu'on a voulu interpréter en supposant, que le métabolisme acidotique empêche la calcification de l'os nouveau formé.

En outre, il semble d'après les recherches, qu'on a faites depuis quelques années, que le métabolisme des rachitiques est acidotique, et que cette acidose peut avoir une grande importance pour entraver la déposition de sels calcaires dans la couche d'ossification.

En me basant sur ces réflexions l'idée m'est venue, que, si on ne peut pas empêcher la myosite, *il serait peut-être possible par un métabolisme acidotique d'entraver la déposition de sels*

calcaires dans les tumeurs intramusculaires, formées par l'hyperplasie (néoplasie) du tissu conjonctif inter- et intramusculaire.

Je n'avais pas la pensée de pouvoir agir sur l'os déjà formé.

Cela posé, le malade — le 11. décembre — deux mois après l'entrée à la clinique fut soumis à une diète, composée de 30—40 gr. d'albumine, 30 gr. d'hydrates de carbone et très riche en graisses, jusqu'à 140 gr. par jour.

Par cette réduction des hydrates de carbone et par ces rations riches en graisse on a produit une acidose ou plutôt provoqué la production d'un excès de corps acétoniques (Ketose).

Cette acidose, installée par une régime pauvre en hydrates de carbone n'a donné lieu à aucun inconvénient pour le malade, et c'est pourquoi j'ai osé continuer cette diète jusqu'à présent, c'est-à-dire pendant un an et demi.

La marche de l'acidose sous ce régime a été contrôlée tous les jours par les réactions de l'acétone et de l'acid acétylacétique et en outre par des analyses quantitatives de l'acétone de l'urine. Quelquefois nous avons déterminé la réserve alcaline du sang.

Le tableau suivant (p. 9) montre les résultats, auxquels nous sommes arrivés quant à l'acétonurie et à la réserve alcaline du sang.

Prenant en considération, que l'élimination de l'acétone (tous les corps acétoniques exprimés en acétone) par l'urine chez l'enfant à une diète mixte en vingt-quatre heures ne dépasse pas quelques milligrammes (0 gr. 005), tandis que mon petit malade a excrété pendant des mois des quantités, qui dépassent de beaucoup ces quantités (jusqu'à 0 gr. 607), il va sans dire, que l'enfant a vécu tout le temps sous l'influence d'une acidose (physiologique) assez grande. Ce fait a été mis en évidence par la détermination de la réserve alcaline (34—36 vol. p. 100).

En dépit de cette acidose, qui a duré un an et demi, l'enfant a été tout à fait bien portant, il a, tout le temps, été à son aise et il a grandi normalement.

Dates	Hydrates de Carbone	Graisses	Reaction de Gerhardt	Reaction de Legal	Acétone dans l'urine par jour.	Reserve alcaline dans le sang
<i>1924</i>						
fevrier						
26—27	28 gr.	95 gr.	+	+	0, ^{gr.} 184	34 vol. p. 100
27—28	"	"	+	+	0,105	
28—29	"	"	+	+	0,165	
mars						
29—1	"	"	+	+	0,170	36 vol. p. 100
1—2	"	"	+	+	0,123	
2—3	"	"	+	+	0,075	
3—4	"	"	+	+	0,288	
4—5	"	"	+	+	0,340	
5—6	"	"	+	+	0,251	
6—7	"	"	+	+	0,350	
août						
11—12	32 gr.	131 gr.	+	+	0,329	
15—16	"	"	+	+	0,315	
18—19	"	"	+	+	0,300	
<i>1925</i>						
avril						
2—3	34 gr.	143 gr.	+	+	0,300	
6—7	"	"	+	+	0,607	
13—14	"	"	+	+	0,510	
mai						
1—2	"	"	+	+	0,497	
18—19	"	"	+	+	0,242	
22—23	"	"	+	+	0,230	

Quant a l'influence de l'acidose sur la marche de la maladie, sur les myosites déjà formées et sur eux, étant en train de se former, il faut continuer l'observation du petit garçon après le commencement du traitement diététique le 11. décembre 1923.

Marche de la maladie après le commencement du traitement diététique.

Le 12. décembre. L'enfant a 39,5° et présente les signes d'une bronchite. Le soir on note une tuméfaction ferme de la région du muscle auriculaire supérieur gauche.

Le 19. décembre. La tumeur du côté droit de la colonne vertébrale, après quelque temps d'agrandissement, a diminué beaucoup.

Mais en revanche on note aujourd'hui du côté gauche de la colonne vertébrale au niveau de la première côte et dans l'aisselle gauche deux nouvelles tumeurs assez dures de la dimension d'une noisette. Le bord antérieur des deux aisselles (grands pectoraux) sont tout à fait ossifiés en formant de nombreuses pointes aiguës.

Le 1. janvier 1924. Il semble, que les mouvements des bras ne soient pas si limités comme à l'entrée à la clinique. Le poids a augmenté de 800 grammes. Les tumeurs du côté gauche du dos (cf. le 19. décembre) ont diminué. La cyphose dorso-lombaire persiste très marquée. L'état général est excellent.

Le 17. janvier. La cyphose dorso-lombaire a disparu. Le sterno-cléido-mastoidien droit est devenu moins dur; le muscle est encore tuméfié et a la consistance d'un muscle contracté.

Il semble, qu'on puisse remuer les deux omoplates. *L'enfant mange sans assistance et peut faire usage des deux mains.*

21. janvier. Angine, fièvre, accompagnée d'un nouveau gonflement du grand pectoral droit.

Le 1. février. La consistance osseuse du sterno-cléido-mastoidien droit a disparu, excepté la partie inférieure à l'insertion au sternum et à la clavicule. Le sterno-cléido gauche est tout à fait normal quant à la consistance.

Le 8. mars. Les angles des deux omoplates peuvent être remués 1 à 2 cm. d'un côté à l'autre. Par conséquent les deux bras maintenant peuvent être soulevés plus haut: l'abduction du bras gauche peut se faire à un angle de 90°, du bras droit à 45°.

L'enfant peut sans difficulté porter les deux mains à la bouche.

Le 4. avril. Notable amélioration des mouvements de la tête. L'omoplate gauche est mobile dans toutes les directions, l'omoplate droite plus mobile qu'auparavant.

Le 26. avril. Toutes les tumeurs du dos ont disparu complètement.

En soulevant le bras passivement on peut constater, que les deux omoplates font tous les mouvements normaux.

Les deux trapèzes sont un peu gonflés.

Sans difficulté l'enfant peut ramasser un objet, placé à terre. Il peut porter une chaise en travers de la salle.

Le 15. mai. Les masses osseuses du sterno-cleïdo-mastoidien droit ont tout à fait disparu dans toute la longueur de muscle (palpation). Le gonflement des deux trapèzes a diminué. L'avant-bras gauche peut être fléchi à un angle de 85° de la position de l'extension (à l'entrée la flexion n'était que possible à un angle de 30°).

Le 21. mai. Par la radiographie on a constaté, que le sterno-cleïdo-mastoidien est entièrement sain (pas de masses osseuses).

Le 4. juillet. L'avant-bras droit peut être fléchi à un angle de 135° de la position de l'extension (à l'entrée 45°).

Les mouvements de la tête sont tout à fait libres. Les tumeurs du dos ont disparu sans laisser de trace.

Le 11. août. Fièvre $37,8^{\circ}$. Le pharynx est rouge.

Le 19. août. On note depuis le 16. août une tuméfaction de la région temporale (cfr. le 12. décembre 1923) et de la nuque. Pendant l'apparition des tumeurs la température a été en peu élevée le soir. La tumeur de la région temporale est devenue très dure et ferme; la tumeur de la région de la nupue a plutôt une consistance pâteuse. Pas de douleurs.

Le 27. août. Ces dernières tumeurs sont en train de disparaître.

Le 2. septembre. Une petite cyphose de la région dorso-lombaire.

Le 12. septembre. Aujourd'hui on note de nouveau une tumeur dure de la région temporale gauche; cette fois la tumeur est un peu douloureuse. La cyphose dorso-lombaire a disparu.

Le 14. octobre. La tumeur temporale a disparu sans laisser de trace.

Le 18. octobre. Après un léger degré de fièvre depuis le 11. octobre on note aujourd'hui dans la fosse sus-épineuse gauche un gonflement dur et immobile de la grandeur d'un œuf. La tumeur correspond aux attaches du trapèze. Les mouvements de la tête sont difficiles.

Le 25. octobre. Diminution notable de la tumeur.

Le 5. novembre. De cette tumeur il reste maintenant une tumeur de la dimension d'une noisette, très dure, derrière l'attache de sterno-cleïdo.

Au bord extérieure de l'omoplate on note une tumeur dure, faisant corps avec l'omoplate (exostose).

Le 11. novembre. Les deux sterno-cleïdo-mostoidiens sont de nouveau un peu gonflés.

Le 12. décembre. La tumeur de l'omoplate persiste.

Le 16. janvier 1925. L'enfant peut maintenant soulever les deux bras au dessus de la ligne horizontale, surtout s'il souhaite volontairement saisir un objet, placé sur une table.

La tumeur d'omoplate gauche devient de plus en plus dur.

Le 9. février. La tumeur de l'omoplate est tout à fait ossifiée (une véritable exostose).

Le 9. mai. A partir du 9. février on n'a observé aucun gonflement de la musculature malgré quelques accès de fièvre. Les mouvements de la tête sont absolument libres dans toutes les directions.

Le 30. juin. L'état général est excellent.

Il n'y a toujours pas de nouvelles tumeurs sauf l'exostose de l'omoplate, toutes les néoformations de la musculature ont disparu sans laisser de trace d'ossification.

L'enfant joue avec les autres enfants de la clinique sans être gêné dans ses mouvements. Il ne reste que quelque difficulté du soulèvement des bras, mais il peut porter la main droite au marteau de porte et ouvrir la porte.

Il me paraît opportun de faire une analyse résumée des changements, qui ont eu lieu pendant le traitement diététique, institué depuis un an et demi.

1) L'état général de l'enfant est tout à fait changé, en tant qu'il peut faire à présent sans difficulté tous les mouvements, qu'exige la vie quotidienne.

Cette amélioration est due a:

2) L'ossification commencent du sterno-cleïdo-mastoidien a disparu; la consistance du muscle est devenue tout à fait normale.

3) Les deux omoplates sont devenue mobiles au lieu d'être complètement fixées au thorax à cause de l'ossification commencent du grand dentelé.

4) Les deux bras peuvent être soulevés à la ligne horizontale, tandis qu'avant le traitement ils ne pouvaient être détachés du corps que 20° a 30°.

5) Les deux avant-bras peuvent être flechis presque normalement, tandis que la flexion avant le traitement n'était que possible à 45° et 30° de la position de l'extension.

6) Les mouvements de la tête et du dos sont tout à fait libres (fig. 4, 5).

7) Toutes les néoformations du tissu conjonctif de la musculature, étant présentes au commencement du traitement ou ayant apparus dans le courant du traitement, ont disparu sans se transformer en tumeurs osseuses. Il faut faire une exception à l'égard de l'exostose de l'omoplate gauche, qui probablement s'est formée directement du tissu osseux.



Fig. 4. Les masses osseuses des muscles profonds du cou avant le traitement (13. octobre 1923).

Quant aux muscles, déjà tout à fait ossifiés avant le traitement nulle amélioration n'a été observée.

On peut objecter, que toutes les néoformations auraient pu disparaître spontanément, le traitement n'ayant joué aucun rôle.

On connaît de la littérature des cas, qui inclinent en faveur de cette hypothèse. A ce sujet il faut citer un fait, qui selon toute probabilité parle contre cette objection.

Au mois de mai 1923 l'enfant fut apporté au médecin à

cause des premières manifestations de la maladie (atrophie musculaire de la région scapulo-humérale et parésie du bras droit). A cette occasion la radiographie n'a pas montré du tissu osseux dans les muscles scapulo-huméraux. Cinq mois plus tard (octobre) à l'entrée à la clinique nous avons déjà trouvé les muscles des deux aisselles tout à fait ossifiés, c'est-à-dire que la maladie a fait une progression rapide pendant ces cinq mois.



Fig. 5. Les masses osseuses profondes ont disparu. Examen radiologique après le traitement (12. mai 1925).

Dans ces circonstances on est tenté de croire, que quelques-unes des néoformations, ayant apparus pendant le traitement, eussent été ossifiées pendant ce temps là (19 mois).

C'est très difficile à savoir, si la supposition théorique de mon traitement est correcte ou non, mais il est certain, que le résultat du traitement quant aux fonctions des muscles envahis a été très encourageant en comparaison des résultats obtenus jusqu'ici par d'autres méthodes.

Pour le moment je regarde l'amélioration continuelle du malade comme le résultat d'une expérience théorique d'un grand intérêt; quant à l'avenir de l'enfant je n'ose pas donner des espérances à cause de la difficulté de maintenir la diète acidotique après la rentrée chez lui.

Des crises hémolytiques dans l'ictère hémolytique.

Par

LEIF SALOMONSEN.

D'après CHAUFFARD, les sujets atteints d'ictère hémolytique étaient «plus des ictériques que des malades». Cet aphorisme, partout cité, n'est point constamment vrai. En conviendront tous ceux qui ont vu le paisible cours de la maladie être quelquefois interrompu par une aggravation subite et critique; la composition du sang peut alors, en un très court espace de temps, tomber des valeurs d'une légère anémie à celles des anémies les plus graves qu'on puisse observer.

Ces crises hémolytiques, encore appelées «crises de déglobulisation», sont le plus souvent et dans leur forme la plus pure spéciales à l'enfance, mais elles révèlent des conditions d'un grand intérêt pathologique. Dans un ictère hémolytique non compliqué on peut admettre que l'hémolyse pathologique des globules rouges se passe d'une manière assez égale, sans présenter d'oscillations trop considérables. Les différents symptômes de la maladie, qui sont tous imputables à la destruction des éléments sanguins, gardent par cela même une certaine constance et n'offrent que de légères variations d'intensité. Si une crise se constitue, il faut vraisemblablement l'attribuer à l'hémolyse qui, pour une raison ou une autre, est brusquement et violemment exagérée. Tous les symptômes de la maladie ressortent alors avec une intensité plus marquée, l'ictère se fonce, la rate s'hypertrophie de jour en jour, l'élimination de l'urobiline s'accroît. Dans le sang apparaît une

multitude de jeunes globules rouges. Toutefois les efforts *régénérateurs* de la moelle osseuse ne vont pas de pair avec la violente destruction des hématies, laquelle aboutit à une anémie toujours plus forte et qui peut atteindre les proportions les plus graves. Dominé par cette anémie, le tableau clinique prend souvent un aspect des plus inquiétants. La teinte jaune pâle de la peau, l'état général fortement touché, la fièvre toujours présente, parfois élevée, la tuméfaction splénique, le souffle systolique presque constant donnent l'impression d'un état septique. Toutefois, après quelque temps, survient un revirement des plus imprévus dans la situation du patient. Avec la même brusquerie qu'ils s'étaient développés les symptômes rétrocedent et une puissante régénération sanguine fait remonter l'anémie au niveau modéré qu'elle présentait auparavant.

Comme contribution à la casuistique, relativement modeste, de cette question, qu'il me soit permis de présenter les deux faits suivants:

Il s'agit des deux enfants d'une même famille: une fillette de huit ans et un petit garçon de six ans; en même temps, c'est-à-dire à quelques jours d'intervalle, ces deux enfants sont pris d'une crise hémolytique et présentent alors un tableau pathologique très grave.

Ils appartiennent à la famille d'un charcutier d'Oslo. Les parents, à ce qu'ils disent, sont tout à fait bien portants, ainsi que leurs deux autres enfants. La mère et les deux enfants bien portants ont été examinés au point de vue de l'ictère hémolytique; ils n'offraient pas de jaunisse et la résistance osmotique de leurs hématies était normale. Le père n'a pas été examiné; mais il n'aurait jamais eu la jaunisse.

Nos deux jeunes patients, qui ont toujours été un peu faibles, un peu maigres et pâles, offrent depuis l'âge de deux ou trois ans une teinte légèrement jaunâtre de la peau et des sclérotiques. L'ictère a constamment varié d'intensité; par moments il fut extrêmement fort, puis bientôt après à peine visible. L'aînée de nos deux malades est, en raison de son ictère, examinée par un médecin en janvier 1924. On lui trouve alors une grosse rate, de l'urobilinurie, une anémie moyenne, ainsi qu'une diminution de résistance des globules rouges et un début d'hémolyse avec une solution de chlorure de sodium à 0,84 %. Son frère fut examiné en même temps. Chez lui on trouve de même une di-

minution de la résistance osmotique des globules rouges, l'hémolyse débutant avec une solution de chlorure de sodium à 0,74 %.

Du reste les deux enfants n'ont jamais présenté jusqu'ici dans leur maladie de symptômes bien graves et ne se sont jamais plaints d'éprouver des douleurs.

Le 24 avril 1925, la fillette tombe assez brusquement malade avec de la fièvre. Elle entre dans notre service trois jours plus tard (27 avril).

Elle présente alors une fièvre élevée. Elle est faible et sérieusement atteinte. La peau est fort pâle avec une nuance un peu jaunâtre. Le pouls est petit et fréquent. Au niveau du cœur, légèrement hypertrophié, s'entend un gros souffle systolique. La rate est perceptible au palper et de consistance très ferme. Forte urobilinurie. Le sérum sanguin, nettement coloré en jaune, répond au chiffre de dilution 14, d'après la méthode de Meulengracht. Hémoglobine: 17 %. Globules rouges: 1 140 000. Globules blancs: 3 600. Pas d'hématies nucléées. La résistance osmotique donne une hémolyse totale avec 0,44 % de chlorure de sodium; avec 0,60 % on obtient une forte hémolyse.

Durant les jours suivants l'état de la petite patiente s'aggrave rapidement. Le nombre des globules rouges tombe, en l'espace de trois jours, à 850 000, la proportion d'hémoglobine à 13 %. La peau devient tout entière blanc jaunâtre. Dans le fond des yeux on constate une rétinite anémique prononcée. Une hémiparésie des extrémités, s'accompagnant du phénomène de Babinski, ainsi que l'inégale dilatation des pupilles sont également interprétées comme des manifestations anémiques. L'enfant est extrêmement faible; elle a des baillements convulsifs, une respiration profonde et gémissante, de l'inappétence; elle est agitée, se jette de côté ou d'autre dans son lit et s'asseoit parfois en poussant des cris aigus. Elle donne l'impression d'être à toute extrémité. Sans grand espoir d'améliorer son état, on lui fait, le 1^{er} mai, une transfusion sanguine de 300 c. c. de sang.

Cette intervention est aussitôt suivie d'un changement des plus surprenants dans l'état de l'enfant. Les symptômes rétrocedent avec la même rapidité qu'ils s'étaient développés. De jour en jour on observe une amélioration frappante. Deux semaines plus tard, la fillette est, semble-t-il, tout à fait vaillante. Encore un peu pâle, mais alerte et vive, elle fait preuve d'un appétit vorace. Température normale. L'ictère, l'urobiline et la tuméfaction splénique ont notablement diminué. L'anisocorie précitée et l'hémiparésie ont disparu, mais le phénomène de BABINSKI persiste encore.

L'évolution ultérieure de ce fait ressort des indications suivantes:

6 mai. Hémoglobine: 31 %. Globules rouges: 1 170 000. Hémolyse débutant avec 0,68 % de chlorure de sodium. Cholestérine du sérum sanguin: 0,100 %.

14 mai. Hémoglobine: 62 %. Globules rouges: 2 600 000.

20 mai: Le phénomène de BABINSKI a disparu. Fond des yeux normal; pas d'hémorragies ou de lacunes en résultant. Le sérum est un peu plus fortement jaune qu'antérieurement; index de dilution: 24.

25 mai. Hémoglobine: 73 %. Globules rouges: 3 200 000. Leucocytes: 12 000. Fortes microcytose et anisocytose. Un peu de polychromasie. Pas d'érythroblastes. Hématies granuleuses: 7,4 %. Cholestérine du sérum sanguin: 0,160 %.

Réactions de MANTOUX et de WASSERMANN négatives.

5 juin. L'état général continue à être excellent. Ces derniers jours l'ictère augmente. La rate est comme avant.

6 juin. Ictère très intense. Index de dilution: 125 (MEULEN-GRACHT). Forte urobilinurie.

7 juin. Ictère en progression constante. Urine brun noir avec abondante bilirubine, mais sans urobiline apparente. La réaction directe de VAN DEN BERGH pour le sérum sanguin est positive. Selles grises. Etat général bon. Température normale. Pas de douleurs. Tuméfaction de la rate sans changement. Le foie ne se sent pas au palper.

9 juin. L'ictère diminue notablement. L'urine est plus claire, ne donne pas la réaction de la bilirubine mais en échange donne très nettement celle de l'urobiline. Les selles sont plus foncées.

18 juin. *Splénectomie* (Dr WIEDERÖE).

On enlève une rate de 550 et une rate accessoire de 12 gr.

Examen anatomo-pathologique: les coupes colorées montrent à l'œil nu une hypertrophie notable de la pulpe. Les follicules n'existent qu'en petit nombre; ils sont séparés par des intervalles de 2 à 10 mm. Au microscope on constate que l'hypertrophie de la pulpe est due à des masses de globules rouges qui, pour la plupart, sont d'aspect normal; quelques uns seulement contiennent des noyaux. Les sinus spléniques sont relativement peu apparents; ils ne se montrent que sous forme de fentes étroites, en partie tapissées d'endothélium, et dans lesquelles se trouvent quelques globules rouges, différents corpuscules hématiques incolores, surtout des lymphocytes, d'apparence normale, et relativement peu de leucocytes neutrophiles. Rien à noter pour les éléments cellulaires de la pulpe. Les follicules sont d'aspect

normal, avec des limites fortement tranchées du côté de la pulpe et, pour la plupart, avec des centres germinatifs fort nets. Rien à dire des artères et des veines spléniques, de la capsule ou des trabécules. Aucun dépôt apparent de pigment.

Au cours de l'opération on avait palpé la vésicule biliaire. Elle était grosse, mais libre d'adhérences. On ne percevait pas de calculs ni dans la vésicule ni dans les voies biliaires.

Les suites opératoires furent simples.

27 juin. La patiente se sent bien. Pas d'ictère apparent.

29 juin. Ictère manifeste et en voie de rapide progression. Bilirubinémie répondant au chiffre de dilution de 35. Les réactions directe et indirecte de VAN DEN BERGH sont positives. Cholestérine du sérum sanguin: 0,170 %. Résistance osmotique: 0,40 à 0,60 % de chlorure de sodium. L'urine contient tout à la fois de l'urobiline et de la bilirubine.

30 juin. Fort ictère. La petite patiente se plaint de douleurs au dessous du rebord chondro-costal droit. Pas de sensibilité à la pression, de tension ou de tuméfaction. Température normale. Urines: comme à la date du 29 juin. Selles pâles, mais non complètement décolorées.

2 juillet. L'ictère diminue.

3 juillet. Plus d'ictère visible.

20 juillet. Bien portante. Pas d'ictère visible. Pas de bilirubinémie. Résistance osmotique: 0,36—0,52 % de chlorure de sodium. L'urine ne contient pas d'urobiline. Hémoglobine: 66 %. Globules rouges: 3 500 000.

Observation II.

Le frère de la malade précédente, âgé de six ans, tomba de même subitement malade le 17 avril 1925, soit quelques jours avant le début de la crise de sa sœur. Le tableau clinique qu'il présentait concordait pour les traits essentiels avec celui que nous avons décrit chez sa sœur: état général fortement atteint; température de 39°; ictère et urobilinurie; tuméfaction de la rate et du foie; souffle systolique au cœur; anémie prononcée avec 31 % d'hémoglobine et 2 000 000 de globules rouges; abondante anisocytose et microcytose manifeste; pas d'érythroblastes. Sur une grande partie du corps se voyaient de petites hémorragies cutanées et, dans la rétine, plusieurs traînées hémorragiques.

Les jours suivants, l'état du petit malade s'aggrave encore. Il est faible, demeure le plus souvent couché et assoupi. Il n'accuse pas de douleurs. La rate et le foie sont hypertrophiés.

Au cinquième ou sixième jour de cette crise survient alors une transformation manifeste du tableau clinique. Avec une vi-

tesse surprenante l'enfant reprend ses forces; au bout de trois nouveaux jours, il est debout et, deux jours plus tard, il sort guéri.

Le 4 mai, il revient dans le service pour subir un examen plus complet. Il est alors un peu pâle, mais, à cela près, bien portant. Les sclérotiques sont un peu jaunes. Pas de purpura. Afébrile. Souffle systolique au niveau du cœur. Rate simplement perceptible au palper. Forte urobilinurie. Hémoglobine: 68 %. Globules rouges: 3 600 000. Leucocytes: 9 000. Forte anisocytose avec prédominance des petits éléments; un peu de polychromasie. Pas de poikilocytose. Pas d'hématies nucléées. La résistance osmotique des globules rouges montre une hémolyse totale avec une solution de chlorure de sodium à 0,48 %; hémolyse tout à fait évidente avec une solution à 0,70 %. Le sérum sanguin, de teinte jaune manifeste, donne 16 comme index de dilution (MEULENGRACHT). Cholestérine du sérum sanguin: 0,150 %.

14 mai. Hémoglobine: 74 %. Globules rouges: 4 200 000.

28 mai. *Splénectomie* (Dr WIEDERÖE).

La rate pèse 260 gr. L'examen anatomo-pathologique montre exactement les mêmes altérations que dans la première observation.

Suites opératoires simples.

5 juin. Pas d'ictère apparent; index de dilution du sérum sanguin: 7,5. Réaction directe de VAN DEN BERGH négative; l'indirecte est positive. Résistance osmotique: 0,36—0,60 % de chlorure de sodium. Hémoglobine: 86 %. Globules rouges: 4 600 000. Abondante urobiline dans l'urine.

17 juin. Pas d'ictère, pas de bilirubinémie. Depuis le 9 juin l'urine ne contient pas d'urobiline. Résistance osmotique: 0,40—0,60 % de chlorure de sodium. Hémoglobine: 96 %. Globules rouges: 4 380 000.

Voici donc deux enfants, le frère et la sœur, chez lesquels se développe simultanément une crise hémolytique. Cette apparition simultanée paraîtra d'autant plus curieuse que ces aggravations critiques, au cours d'un ictère hémolytique familial, sont passablement rares. Il y aurait là, semble-t-il, l'indice que des facteurs externes entrent en jeu dans l'apparition de ces crises. Si l'on parcourt la littérature médicale à ce sujet, on voit que presque toutes les circonstances possibles ont été rendues responsables du développement des crises: troubles psychiques, infections de diverses natures, menstruation

et grossesse, froid, fatigue, surmenage, traumatismes et etc. . . GÄNSSLEN a publié 2 faits dans lesquels des injections de salvarsan entraînèrent à plusieurs reprises des accès. Pareille multiplicité de facteurs étiologiques démontre évidemment notre ignorance des causes véritables. En ce qui concerne mes observations, l'hypothèse la plus naturelle est de penser qu'une infection (angine, grippe etc . . .) atteignit simultanément les deux enfants et, en raison de la fragilité de leur organisme, provoqua une exacerbation critique de leur maladie. D'autres auteurs, relatant également l'apparition contemporaine des crises chez plusieurs membres d'une même famille (SCHLECHT, GÖTZKY et ISAAK, BEUTLER) pensent aussi qu'une infection est la cause la plus vraisemblable. Mais si, chez mes patients, il est difficile d'incriminer quelque autre cause, il convient néanmoins d'observer qu'on ne put relever chez eux aucune preuve d'une semblable infection; ni la mère, ni les deux autres enfants bien portants ne présentèrent non plus à cette époque de symptômes morbides quelconques. La fièvre ne peut être que difficilement considérée comme l'indice d'une étiologie infectieuse. Les crises en effet s'accompagnèrent régulièrement d'une ascension thermique, parfois considérable, due probablement à la destruction des éléments du sang.

Un trait frappant de ces crises est le brusque revirement aboutissant à une amélioration au moment même où la situation paraît désespérée. A peine l'hémolyse a-t-elle atteint un certain degré qu'elle fait place à une régénération intensive du sang. Dans un cas relate par GÖTZKY et ISAAK les valeurs de l'hémoglobine tombèrent de 30 % à 12 %, pour remonter ensuite rapidement à leur ancien niveau. Dans un cas (KAHN) elles tombèrent de 80 à 20 %, puis le revirement se produisit. Par conséquent, si le pronostic peut être donné pour bon, en dépit d'une symptomatologie inquiétante, il n'en est pas moins vrai qu'on a signalé quelques cas mortels, directement imputables à l'anémie (EPPINGER, BENJAMIN et SLUKA, BEUTLER en citent chacun un exemple). Dans le cas de BEUTLER la mort survint immédiatement après une injection intraveineuse de 500 c. c. de solution physiologique. L'auteur considère

lui-même cette injection comme la cause directe de la mort, vu que la solution de chlorure de sodium à 0,9 %, en agissant sur des hématies de faible résistance, devait agir à la façon d'une solution hypertonique et provoquer une nouvelle et forte hémolyse. Dans l'une de mes observations l'état général semblait tellement grave qu'on formula un pronostic des plus sombres. L'enfant présentait des symptômes de l'anémie la plus grave et qui se traduisait par une valeur de 13 % d'hémoglobine, 850 000 globules rouges et des hémorrhagies anémiques dans l'encéphale et le fond des yeux. Ce fut comme *ultimum refugium* qu'on pratiqua la transfusion du sang. On ne pouvait guère prévoir le revirement qui se produisit et qui spontanément peut-être se serait tout de même produit.

Le tableau de la composition du sang dans l'ictère hémolytique se caractérise par une grande variabilité. Celle-ci du reste est en relation intime avec l'intensité variable de l'hémolyse. Elle devient surtout apparente dans les crises. Toutefois, même en dehors de ces dernières, l'anémie subit de brusques variations et, sans que l'état général s'en ressente. Un fait bien particulier est la chute brusque du nombre des globules rouges, sans que cette chute s'accompagne d'une chute correspondante dans les proportions de l'hémoglobine. C'est ainsi que chez l'un de mes patients, en l'espace de dix jours, les globules rouges tombèrent de 4 200 000 à 2 650 000, tandis que le pourcentage de l'hémoglobine se maintenait immuable. Que l'index de coloration du sang présente de ce temps de fortes oscillations, on le comprendra sans peine. Et j'en arrive ainsi à une question qui, si l'on en juge par les données de la littérature médicale, est l'objet d'assez fortes discordances. Tandis qu'EPINGER et NAEGELI soutiennent que l'index, aussi bien durant la crise que presque en tout temps, est, du même que dans l'anémie pernicieuse, supérieur à 1, MEULENGRACHT déclare au contraire, dans un travail approfondi sur l'affection en cause, que l'index des périodes de rémission présente des valeurs inférieures à 1. Comment les choses se passèrent chez mes deux patients, on le voit par le tableau suivant:

♀				♂			
	Hémo- globine ‰	Globules rouges	Index de coloration		Hémo- globine ‰	Globules rouges	Index de coloration
28/4 25	17	1 140 000	0,75	20/4 25	31	2 000 000	0,78
1/5	13	850 000	0,76	6/5	68	3 600 000	0,95
1/5	Transfusion du sang			14/5	74	4 200 000	0,88
6/5	31	1 770 000	0,87	25/5	73	2 650 000	1,40
14/5	62	2 600 000	1,20	28/5	75	3 000 000	1,25
25/5	73	3 200 000	1,14				
5/6	62	3 360 000	0,93				
9/6	60	3 490 000	1,00				
11/6	60	3 230 000	1,07				

On voit donc que l'index, pendant l'évolution de la crise, se trouve notablement au-dessous de 1 et qu'il remonte ensuite rapidement, après la brusque transformation du tableau clinique, à des valeurs supérieures à 1. Cette constatation est d'autant plus intéressante qu'elle révèle une situation absolument différente de celle qu'on observe dans les exacerbations de l'anémie pernicieuse; ce fait plaide ainsi contre l'opinion, spécialement soutenue par les auteurs français (CHARLIER), que l'ictère hémolytique n'est qu'un stade préliminaire de l'anémie pernicieuse.

Comme nous l'avons mentionné dans l'observation, l'aînée de ces deux enfants, durant sa convalescence après la crise, eut des symptômes d'ictère par obstruction. Pendant deux jours les faeces furent décolorées; l'urobilinurie disparut et, au moment même où l'ictère était à son apogée, de la bilirubine se montra dans l'urine. Il s'était produit une occlusion passagère des voies biliaires. Une période analogue avec fort ictère et bilirubinurie, mais sans suppression complète du passage de la bile dans l'intestin, survint également après l'opération. Le plus simple est d'admettre que ces accès furent dus à un calcul biliaire qui, même chez les enfants, est une complication

fort commune de l'ictère hémolytique. Toutefois, lors de la splénectomie, on avait attentivement palpé les voies biliaires sans pouvoir y découvrir de calcul. Etant donné la faible pression qui accompagne la sécrétion biliaire, il est possible que la bile, épaisse et pléiochrome, de cette patiente ait stagné du seul fait de sa densité et donné ainsi naissance à un ictère par obstruction. Pareille interprétation est celle qui concorde le mieux avec l'absence de fièvre ou d'altération de l'état général.

Indications bibliographiques.

- BENJAMIN et SLUKA: Berl. klin. W.schr. 1907, p. 1065.
BEUTLER: Deutsch. med. W.schr. 1924, p. 459.
CHAUFFARD: Sem. méd. 1908, p. 49.
COMBY: Arch. med. Enf. 1922, p. 99.
DIEHL et WOHLWILL: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. B. 38, 1925, p. 321.
EPPINGER: Berl. klin. W.schr. 1913, p. 1572.
—: Kraus u. Brugsch. Spec. Path. u. Ther. 1923.
GÄNSSLEN: Deutsch. Arch. f. klin. Med. B. 140. 1922, p. 210.
GÖTZKY et ISAAK: Fol. hæm. Arch. B. 17, 1914, p. 128, cit. MEULEN-
GRACHT.
HAUS: Norsk. Mag. f. Lægev. 1910, p. 277.
MEULENGRACHT: Den kron. heredit. hæmolyt. ikterus. København 1918.
MINKOWSKI: Kongr. f. inn. Med. 1900, p. 316.
NAEGELI: Blutkrankh. u. Blutdiagn. Berlin 1923.
NAUNYN: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. B. 31, 1919, p. 537.
SCHLECHT: Fol. hæm. Zentral. Organ 1913, p. 304, cit. MEULENGRACHT.
SEYDERHELM: Deutsch. med. W.schr. 1924, p. 1362.

(FROM THE ANATOMICAL INSTITUTION AT THE VETERINARY INSTITUTE
OF STOCKHOLM.)

Post-natal Development under different Conditions of Nutrition and Circumstances of Functioning.

I) The Changes in the Heart through the Presence of Cod- Liver Oil (*Oleum jecoris Aselli*) in the Food.

By

ERIK AGDUHR.

Contents.

- I. Introduction.
- II. The arrangement of the experiments.
- III. A detailed description of the morphological alterations
in the heart.
 - A) Series I.
 - 1) Group a.
 - 2) Group b.
 - a) Summing up for the series I.
 - B) Series II.
 - 1) Group a.
 - 2) Group b.
 - a) Summing up for the series II.
 - C) Series III.
 - a) Summing up for the series III.
 - D) Series IV.
 - a) Summing up for the series IV.
 - E) Series V.
 - 1) Group a.
 - 2) Group b.
 - a) Summing up for the series V.

- F) Series VI.
 - 1) Group a.
 - 2) Group b.
 - a) Summing up for the series VI.
- G) Series VII.
- IV. The summary and the discussion of the experiments.
 - A) The extra addition of salts to the food and its influence upon the growth of animals.
 - B) The influence of training upon postnatal development.
 - C) Changes in the experimental animals.
 - a) The observations made in living animals.
 - b) Observations at the post-mortem examination.
 - c) The morphological changes of the heart.
 - 1) Series I—VII.
 - 2) Simple atrophy.
 - 3) Pigment atrophy.
 - 4) Vacuolous degeneration.
 - 5) Albuminous degeneration.
 - 6) Hyalin degeneration.
 - 7) Waxy (or hyalinoid) degeneration.
 - 8) Hemorrhages.
 - 9) Pigment-crystals.
 - 10) Infiltrations by cells.
 - 11) Thrombs.
 - 12) A transformation into connective tissue.
 - D) What specific changes in the heart are caused by the consumption of cod-liver oil?
 - E) What components of the cod-liver oil can be proved to be the factors which have caused the changes above described?
 - F) Are white mice specially susceptible to the injurious influence of cod-liver oil?
 - G) Dosing with cod-liver oil.
- V. Tabular view.
- VI. Conclusions.
- VII. Supplement.
- VIII. Explanation of figures.
- IX. List of literature.

Introduction.

In some previous publications I have published the results of investigations into the postnatal development of the peripheric nervousystem. Here it is my purpose to discover the influence

of an increasing function (training) upon such a development. Several observations indicate clearly that the kind of nutrition the animals receive has an important influence upon their postnatal development in general. For the rest this has now begun to be fairly well-established fact. Vitamine-researches have also brought together important proofs of how necessary for daily life and also for further growth are certain substances in our food. But it seems to be less known or unknown that substances (such as cod-liver oil or *oleum jecoris*) rich in vitamines may be noxious to the whole organism — at least under certain conditions.

In order to study the postnatal development under different conditions of nutrition and circumstances of functioning, I have been experimenting with several domestic animals but especially with smaller animals such as white mice and rats. The animals have been grouped in series. The series of the white mice, which I am going to describe, are as far as I was able to get of the same sex (male), age and descent. The series has been divided into two groups each with ten mice. In every series one group of mice has been the object of gradually increasing training, while those of the other group have served as control-animals. Among the different combinations of food-substances which this series of animals have got there also are such in which cod-liver oil has been a constituent part.

All experiments of feeding and all those of training have been carried out for one year, unless the animals died before that.

The arrangements of the experiments.

In six different series (II—VII) of animals the cod-liver oil has formed a part of about 0,1 cc. of the food per day per animal. The main-part of the nourishment has been composed of white-bread (i. e. bread which is made up of only fine-ground wheat-flour, commonsalt, yeast and water) with an addition of about 1,9 % of the mixture of salts, used by Mc COLLUM and SIMMONDS. My experiments have shown that

among the groups of mice, that have been fed with only this basal diet especially the trained animals have lived considerable over one year. Besides this base-food the animals of the different series have been fed with:

- the I. series: only the basal food,
- the II. series: cod-liver oil,
- the III. series: cod-liver oil and lemon,
- the IV. series: cod-liver oil, oats, cheese, butter, lemon and yeast,
- the V. series: cod-liver oil, lemon, yeast and eggs,
- the VI. series: cod-liver oil, lemon, yeast and lecithin pur,
- the VII. series: cod-liver oil, but here the base-nourishment was in so far different that it had been heated in thermostat to $90^{\circ} + C$ during 10 days with the object of destroying its vitamins.

The above brief account of the food, which belongs to the animals of the series II—VII, can also be interpreted as a constant quantity of cod-liver oil besides a variety of other parts such as lemon, yeast etc. or it can be regarded as a constant quantity of cod-liver oil together with one for each series of mice constant but for different series unequal composition of the main-nourishment.

According to this diet the animals first received a piece of white bread soaked with the fixed quantity (about 0,1 cc. per day per animal) of cod-liver oil either alone or in emulsion with gum-arabic. After eating this the animals have got small pieces of white bread soaked with small quantities of yeast¹, eggs¹ (especially yolk), lemon¹ or lecithin¹ mixed together as indicated above. In addition the mice have also had a supply of white bread and water. With the exception of the cod-liver oil the animals could eat their food ad libitum.

The young have been nourished by their mother for the first 18 days after which they have entered into the series of experiments.

¹ Mixed with water.

From eighteen days to one year of age the training animals (the half part of each series) have generally been running in rolling cages during a fixed time every day. Usually the time of the daily training has been one hour during the first, one and a half hours during the second month and then two hours during the remaining part of the period of experiments.

At the end of the experiments of a series all animals are killed with chloroform and after an appropriate preparing of the organs they are put into suitable preserving fluids. Generally formol (formol — with lackmusneutral reaction — and water in equal parts) has been used for cranium and vertebral column with including organs and also for the legs, the thoracal and abdominal walls on one side. The other organs are put into a fluid containing formol and saturated aqueous solution of mercuric chloride in equal parts. From those animals, which did not pass the whole experimental time, only such are prepared, from which putrefaction certainly could be excluded. Usually the animals, which were very ill, have been killed (chloroform) and prepared in the manner described.

From most animals the heart has been embedded in paraffin and cut in unbroken series of sections of a thickness of 5 to 10 μ . For staining the sections several fluids for nuclei- and for protoplasm-staining have been used. Many other special staining-methods have been employed in addition to these above described and as well as materials preserved in other ways.

A detailed description of the morphological alterations in the heart.

In a previous short notice¹ concerning the morphological changes sustained by these animals I have written among other things: »All these animals have necrosis, degenerations and atrophys in most organs. The fat in the yellow adipose

¹ AGDUHR, ERIK. Torsklevertran under vissa betingelser — ett gift för organismen? (Cod-liver oil under certain conditions — a poison to the organism?). Svensk veterinärtidskrift. Häfte 5, 1925, S. 155.

tissue as well as in the brown adipose tissue (hibernating glands) had in many cases almost entirely disappeared. Very interesting also are the alterations of the heart. Here the muscle tissues especially that of the outer wall of the right ventricle in most cases is almost totally transformed into connective tissue; in the right or left atrium, sometimes also in the one ventricle organisms rich in fibrin (fibrinoid degeneration) appear. Most of these formations at least begin their development subendocardially even if they can later break out into the lumen. These formations can be so great that they can diminish the cavity considerably and consequently impede the circulation of the blood. Inoculations, also the staining of squeezing preparations (S. V. B. A.) and staining sections of the heart have all given negative results of bacteria.

The damaged appearance of the organs reminds one most of toxic influences.

The following investigations have only confirmed the above indications as far as the considerable injuries to most organs are concerned.

For many reasons the alterations of the heart seem to me to be especially interesting, therefore in this connection I will give a description of these only.

For criticism of the morphological alterations in the heart of all experimental animals mentioned above series of sections from hearts of quite healthy mice one year of age, which have from all points of view received good food (composed of coarse rye-bread, milk, lemon, oats and the mentioned mixture of salts), have been used as comparison-material.

Series I. To this series belong 25 mice, from which 17 animals have been trained (Group *a*), while the remaining 8 animals (Group *b*) have been control-animals.

Among the animals, which belong to the group *a*, 5 males were born $^{12}/_{11}$ 1923 and killed $^{13}/_{11}$ — $^{16}/_{11}$ 1924; 6 males and 6 females were born $^{1}/_{4}$ 1924 and killed $^{8}/_{5}$ — $^{9}/_{5}$ 1925. These animals have had their training as above. The average weight when the animals were killed $\sigma^7 = 22,8$ gr. and $\varphi = 20,5$ gr.

In the group *b* the animals (all were males) were born $^{9}/_{5}$ — $^{12}/_{5}$ 1924 and some of them died before reaching one year of

age. The average weight when they were killed or had died was 22,5 gr.

Group a. The five males, which were born $^{12/11}$ 23, got the mixture of salts mentioned above added to their food for the first time on $^{12/5}$ 1924. The animals were still in good condition at one year of age, but they were killed ($^{13/11}$ — $^{16/11}$ 24) in order to be examined morphologically. These males are numbered 1—5; they have, as well as all the other experimental animals, been weighed every fortnight, and their weight-curves are principally equal. I therefore take only the average value of these weights. These average values were $^{21/12}$ 1923 = 10,4 gr., $^{28/1}$ 1924 = 14,6, $^{13/3}$ = 14,9, $^{3/3}$ = 17,1, $^{17/3}$ = 18,4, $^{31/3}$ = 19,26, $^{14/4}$ = 19,9, $^{28/4}$ = 20,2, $^{12/5}$ = 20,9, $^{26/5}$ = 22,2, $^{10/6}$ = 22,3, $^{21/6}$ = 22,7, $^{7/7}$ = 21,8, $^{21/7}$ = 22,4, $^{4/8}$ = 21,4, $^{18/8}$ = 22,6, $^{1/9}$ = 23,3, $^{15/9}$ = 23, $^{20/9}$ = 23, $^{13/10}$ = 22,3, $^{26/10}$ = 22,4, $^{10/11}$ = 22,1 and $^{13/11}$ — $^{16/11}$ 1924 = 22,8 gr.

From these values of their absolute weights it is evident that before the addition of the salt mixture to the food ($^{12/5}$ 24) the animals showed a tendency to growth, which during the next fortnight after the addition of salts was much further increased than during the preceding ($^{14/4}$ — $^{12/5}$) and the following ($^{10/6}$ — $^{21/6}$) dates. This as well as many other observations speak clearly for the good influence of this salt mixture upon the organism. (See also Mc COLLUM and others!)

The morphological conditions of the heart of these five animals are so equal that a comprehensive description of the changes in the different animals seems to be sufficient.

A cross-section of the heart just below the cardinal base agrees in essentials with what the fig. 21 plate 7 shows; neither a dilation of the lumina of the ventriculi or the atria cordis nor a thinning of its walls are to be found, but a more critical examination shows, that not all the muscle-cells are fully intact. Separate muscle-cells show an addition of nuclei, while others show vacuolous degeneration. In solitary muscle-cells the eosin has stained some parts more intensively than others. Some parts seem to be more compact, and the nuclei of these cells are often a little pycnotic. These eosinophile parts stain deeply orange with Mallory's stain for connective tissue. I never saw a granulated breaking up of these parts of the muscle-cells, and it seems to me not to be a typical hyalin degeneration. In this paper I will name the alterations in question »waxy degeneration» even if the name »hyalinoid degenerations» perhaps could be more pertinent. The waxy (hyalinoid) changes remind me of the Mallory-staining of the »Hornschüppchen» described by SCHMORL (14).

The occurrence of the said alterations in the muscle-cells is, however, so small that these changes may not have reduced the function of the heart to a degree worth mentioning.

To this group belong mice (σ^3 and φ), which were born $1/4$ 1924, and which received salt mixture $12/5$. They also were given their salts at an earlier stage of their development than the above described animals. The weight-curves of the different animals generally agree on the whole. Here as before only the average values are therefore mentioned, but different for each sex.

The average values of the males were $28/4$ 1924 = 10 gr., $12/5$ = 13,3, $26/5$ = 17,4, $10/6$ = 19,2, $21/6$ = 20,3, $7/7$ = 20,6, $21/7$ = 21,6, $4/8$ = 21,3, $18/8$ = 22, $1/9$ = 22,8, $15/9$ = 22,6, $29/9$ = 22,5, $13/10$ = 22,4, $28/10$ = 20,4, $10/11$ = 22,2, $24/11$ = 24,1, $8/12$ = 23,1, $22/12$ = 23,6, $5/1$ 1925 = 24,2, $19/1$ = 23,7, $2/2$ = 24,2, $16/2$ = 24, $2/3$ = 23,7, $14/3$ = 23,9, $27/4$ = 24,5 and $9/5$ 1925 = 25,2 gr.

The average values for the weights of the females were $28/4$ 1924 = 8,9 gr., $12/4$ = 12,4, $26/5$ = 13,3, $10/6$ = 15,7, $21/6$ = 16,4, $7/7$ = 16,3, $21/7$ = 18, $4/8$ = 17,7, $18/8$ = 18,2, $1/9$ = 18,5, $15/9$ = 18,4, $29/9$ = 18,2, $13/10$ = 17,1, $26/10$ = 16,9, $10/11$ = 18,8, $24/11$ = 19,3, $8/12$ = 19,7, $22/12$ = 20,3, $5/1$ 1925 = 20,5, $19/1$ = 20, $2/2$ = 20,5, $16/2$ = 21,3, $3/3$ = 20,5, $30/3$ = 20,5, $14/4$ = 22,1, $27/4$ = 21 and $9/5$ 1925 = 21 gr.

These average values of the absolute weights prove clearly, that the curve of the growth of these males differs considerably from the males, which were born $12/11$ 1923, also that the same curve differs very much from that of the females, which were of the same birth as the males, born $1/4$ 1924. (See also fig. 1!)

The morphological examinations. From two of the males the sections from the hearts showed myositical changes; lymphatic glands, belonging to the hearts showed also infectious alterations. The alterations seem, however, to be in the beginning of their development. The morphological changes are rather small and the animals never showed clear functional alterations during their training.

Among the other animals appertaining to this group the sections of the heart from a female show almost no changes in the cardiac muscles, except in a very few cases there was to be traced examples of waxy (or hyalinoid) degeneration.

In the sections of the heart from a male the examples of waxy degeneration were relatively common. Many examples of simple atrophy were also to be found but no examples of pigment atrophy appeared. Also solitary examples of vacuolous degeneration were met with. In places, where the simple atrophy embraced many muscle-cells, the connective tissue appeared more

clearly than usual. This relative addition of connective tissue is, however, nowhere specially marked, and a careful drawing of this tissue would in no place have shown the connective tissue more pronounced than the fig. 21 plate 7 shows. There were no evident signs of infection for the changes which did occur. No signs in the living animals indicated that these alterations had caused functional changes of the hearts.

From the remaining animals of this group the sections of the hearts show a rather similar condition and I therefore will put them all together in one description.

The fig. 21 plate 7 is drawn after a cross-section just below the cardiac base from one of these animals. The connective tissue is coloured blue in the figure and in order to make it appear more clearly in a figure so little magnified this tissue is drawn firmer than it appears in reality. The cardiac muscles show few examples of waxy (or hyalinoid) degeneration. A small number of muscle-cells have an addition of nuclei. A few other cells show vacuolous degeneration; also a few muscle-cells show simple atrophy. These examples of alterations are, however, more rare than in the preceding animals which also is the case with relative increase of the connective tissue. Signs of a functional disturbance of the heart could never be found in these animals.

Group b. From the beginning this group was composed of 19 mice (males and females), which were marked I^a—XIX^a. A month later eleven females were removed from the group. In this way in the minutes the remaining animals, eight males, are marked II^a, V^a, VI^a, IX^a, X^a, XII^a, XIII^a and XVII^a. Among these males IX^a, X^a and XVII^a died at about the age of eleven months. During the last period of their life the surviving five animals had all a clearly reduced power of motion. The hind legs were especially weak, and this was most marked in the mice XIII^a and V^a. From the age of one month and onwards all the animals, belonging to this group, got their specific nutrition (including the salt-mixture). The average values for the absolute weights of these animals are on the 10/6 1924 = 10,4 gr., 21/6 = 13,9, 7/7 = 16,1, 21/7 = 17,8, 4/8 = 19,5, 18/8 = 21,4, 1/9 = 21,2, 20/9 = 21,4, 18/10 = 21,3, 26/10 = 20,2, 10/11 = 21, 24/11 = 22,6, 8/12 = 22,8, 22/12 = 23, 5/1 1925 = 22,6, 10/1 = 22,2, 2/2 = 22,5, 16/2 = 22,9, 2/3 = 21,6, 16/3 = 22, 30/3 = 23,3, 14/4 = 22,8, 27/4 = 20,5, 9/5 = 22,3.

The morphological examinations. In the hearts of these animals the morphological conditions are practically equal, I therefore will classify them all together in one description.

In the solitary muscle-cells waxy (or hyalinoid) degenerations were

detected — most numerous were those appearing in the mouse X^a. Solitary muscle-cells have shown an addition of nuclei, simple atrophy or vacuolous degeneration. Some muscle-cells had a granulation reminding one of the albuminous degeneration. In places, where simple atrophy appears, with the help of higher magnification one could see an inconsiderable relative addition of connective tissue. None of these animals showed alterations in the heart indicating infectious causes. Upon the whole it can be said that the alterations in the muscular tissue of the heart have been almost as small as those of the animals in group *a*, where myocarditis was not met with.

Also in these animals I have no reason for supposing that these small alterations have caused any disturbances in the normal function of the heart.

From the following discussion and by taking into account the unhealthy condition, which some animals of this last group showed, it is necessary to take the condition of the blood into consideration as well.

Mice, which have received good food from every point of view, have a hæmoglobin-value of about 100 (Leitz hæmometer is used) and about 12,5 millions erythrocytes in the cubic millimeter of blood. In the training animals (σ^7) of the series I the hæmoglobin-value was about 95 and the number of erythrocytes about 12 millions pro cubic-millimeter. There was an exception to this in one of these animals, it had a hæmoglobin-value of 88 and 10 millions of erythrocytes in the cubic millimeter of blood.

The untrained animals (σ^7) of this series had a hæmoglobin-value of 76—79, with the exception of two, which showed 86—88. The number of erythrocytes was in the first ones under consideration 7,9—8,9 millions and in the last mentioned two mice it was 10,2 millions to the cubic millimeter of blood.

It is also interesting to notice as a matter of fact, that all the (untrained or) control-animals (Group *b*) of this series were anæmic, while the number of erythrocytes as well as the hæmoglobin-value of the training animals (σ^7) of the same series very nearly reach the normal values.

Summing up for the series I.

By glancing over the values of the absolute weights¹ of

¹ In a later paper the changes of all organs will be more fully described and also the circumstances will be taken more carefully into consideration.

the different animals of this series it will be found, among the trained animals, that if the mixture of salts is added to the food at an early stage of their postnatal development the animals will reach greater a. w.s than otherwise. (Compare the a. w.s of the males which were born $12/11$ 23 and which

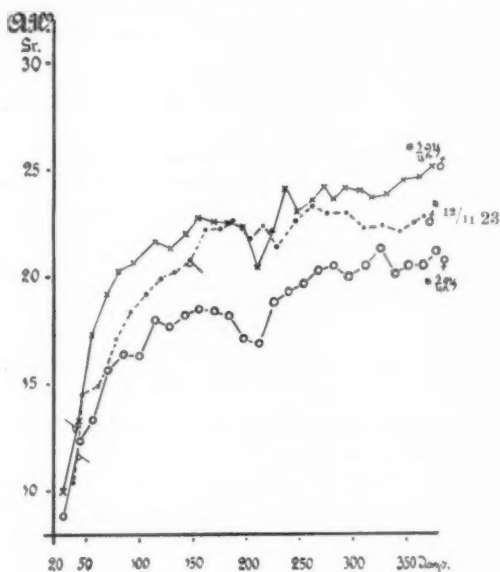


Fig. 1. These curves show the growth of mice belonging to group *a* (trained animals) of series I.

- ×—×—×—× a curve, which shows the average value of a. w. of males, which have had their salt-mixture at the age of 42 days.
- a curve, which shows the average values of a. w.s of males getting the addition of the salt-mixture to their food at about the age of 150 days.
- a curve, which shows the average values of a. w.s of females getting the addition of the salt-mixture mentioned at the age of 42 days.
- || indicate the time and the average weights at which the mice have had the mixture of salts added to their food.

were given their mixture of salts at the age of 5 months with those of the males, born $1/4$ 24, which had their salt-mixture added when they were 42 days old — fig. 1.) Quite equal results were also obtained by other experimental ani-

imals not taken into account in this paper. Also the values for the a. w.s of mice belonging to this series show repeatedly the same conditions, when these weights indicate that among animals, which were supplied with food relatively poor in vitamins, the trained mice reached a higher a. w. than the untrained animals. As usual the females did not reach as high a. w. as the males (fig. 1). Also the untrained animals were anæmic, while the blood of the trained mice nearly reached its normal value of hæmoglobin-contents and number of blood-corpuscles.

With the exception of two animals, which showed changes from infectious causes, the alterations of the muscle-cells of the cardiac muscles of these animals have been comparatively very small. Only a few examples of vacuolous and waxy (or hyalinoid) degeneration as well as simple atrophy with a multiplication of nuclei appeared in the muscle-cells. In places with simple atrophy a very small addition of connective tissue appeared. There were no gradual differences nor differences of any other kind to be clearly distinguished in the alterations of the cardiac muscle-cells of the trained mice compared with those of the untrained animals.

No traces of pigment atrophy of these muscle-cells were met with. On the whole the changes of the cardiac muscles in these animals are very inconsiderable and in all probability they have had no practical influence upon the function of the heart.

Series II. This series embraces twenty animals. Among these ten have trained (Group *a*) and the remaining ten have been used as control-animals (Group *b*). All these animals were born ¹²/₁₁ 1923. Only one of the animals reached the age of one year, and this animal died ²⁶/₁₁ 1924. All the others died or were killed in a dying condition before attaining the age of one year. The mixture of salts (used by Mc COLLUM and others) was given to this series first on the ¹²/₅ 1924. The animals of each group of this series are numbered from 1 to 10.

The young of the group *a* were taken from their mother, when they were twenty days old and were put into training one hour daily beginning $\frac{2}{12}$ 1923. The training was extended to one hour and a half $\frac{1}{2}$ 1924, and to two hours daily $\frac{1}{4}$ 1924. The intensity of this training was kept up during the remaining experimental period.

The animals of the group *b* were twenty days old, when the experiments were commenced.

Group a. Among mice belonging to this group more detailed descriptions are given only for those individuals where typical alterations in a material with good fixation are met with, and especially such materials where also the genesis of the alterations clearly could be followed.

The mouse no. 1 died $\frac{14}{5}$ 1924, it had then a weight of 15,7 gr., and it weighed $\frac{21}{12}$ 1923 = 10,3, $\frac{28}{1}$ 1924 = 18,4, $\frac{13}{2}$ = 20,9, $\frac{3}{3}$ = 21,4, $\frac{17}{3}$ = 22,9, $\frac{31}{3}$ = 23,9, $\frac{14}{4}$ = 22,8, $\frac{28}{4}$ = 22,2, $\frac{12}{5}$ = 16,5 and $\frac{14}{5}$ 1924 = 15,7 gr.

The mouse set up the thoraco-lumbar region of his back into an angular curve in walking.

The post-mortem examination of the animal showed that it had namely abnormally large kidneys, some yellow colouring of the peritoneum and especially pale colouring in the ventricular muscles of the heart.

After the removal of the blood the heart had an absolute weight (= a. w.) of 0,1375 gr. and a spec. weight of 1,0469.

Histological examinations of the heart. No thrombs were found in atria or ventriculi. The left atrium had a clear dilation. Rather considerable morphological alterations were met with in almost the whole myocardium, but the alterations were most pronounced in the walls of the left ventricle, where in some places a transformation into connective tissue and a thinning of the wall had taken place. This transformation into a connective tissue is particularly marked along the descending ramus of the left coronal artery and in that half part of the septum, which faces the lumen of the left ventricle. Against the basis cordis this part of the septum is completely transformed into connective tissue, but in this animal it was to be noticed that very few such transformations were to be found in the right ventricular wall. In the walls of the atria the addition of the connective tissue is very inconsiderable.

The muscle-cells of the heart show pigment atrophy, vacuolous, albuminous, hyalin and waxy (or hyalinoid) degenerations. Very numerous are the examples of pigment atrophy. Wherever an addition of connective tissue appears the muscle-cells in different stages of

pigment atrophy are seen, and the transformation into connective tissue is usually caused through a pigment atrophy and the disappearance of the muscle-cells. Hyalin, albuminous and vacuolous degeneration of the muscle-cells are only occasionally to be found in scattered places of the heart. On the contrary examples of waxy alterations are very common in the muscles of the ventriculi. A couple of examples of small hemorrhages occurred in the wall of the left ventricle. The muscles of the atria show very little alteration.

The mouse no. 9 died $\frac{22}{5}$ 1924. Then the animal had an a. w. of 11,4 gr. The a. w:s were $\frac{21}{13}$ 23 = 7,1 gr., $\frac{28}{1}$ 24 = 12,7; $\frac{13}{2}$ = 13,6; $\frac{3}{3}$ = 14,3; $\frac{17}{3}$ = 16; $\frac{31}{3}$ = 17,6; $\frac{11}{4}$ = 16,7; $\frac{28}{4}$ = 14,7; $\frac{12}{5}$ = 12,6 and $\frac{23}{5}$ = 11,4 gr.

The animal showed the same abnormal position of the back as the previous mouse. The post-mortem examination gave also the same results as the mouse no. 1 excepting that the myocardium did not show any discolouration.

After the removal of the blood the heart had an a. w. of 0,1264 gr. and a spec. one of 1,0429.

The histological examinations showed that upon the whole the same alterations were present in the myocardium as in the mouse no. 1, but they were not so frequent and not so far developed as was the case in the former animal. The waxy degenerated muscle-cells were relatively few, while the hyalin degenerated ones were rather numerous. Thrombotical processes in the atria or the ventriculi were not met with. The transformation into connective tissue was smaller than in the mouse no. 1, but as in this animal it was most pronounced in the wall of the left ventricle. The muscles of the atria showed very few examples of alterations.

The mouse no. 3, died $\frac{2}{5}$ 1924, showed in essentials the same alterations as the mouse no. 1, described above.

The mouse no. 2 was killed $\frac{9}{5}$ 24. During the last days of his life the animal was lying helpless and wasted quickly away. The mouse showed the following values of his abs. weight $\frac{21}{12}$ 1923 = 9,3 gr.; $\frac{28}{1}$ 24 = 16,1; $\frac{13}{2}$ = 18,5; $\frac{3}{3}$ = 20,2; $\frac{17}{3}$ = 21,8; $\frac{31}{3}$ = 22,4; $\frac{11}{4}$ = 20,8; $\frac{28}{4}$ = 18,8 and $\frac{9}{5}$ 1924 only 16,7 gr.

The alterations of the heart agree almost with what is described in the mouse no. 1. The lumina of the ventriculi were, however, much dilated, and also the wall of the right ventricle here was partly transformed into a connective tissue, but the number of muscle-cells, which show hyalin and waxy (or hyalinoid) degenerations, was much smaller than in the animal previously mentioned. No trombotical alterations were found in the heart.

The mouse no. 10 died $^{12}/_5$ 1924. Abs. weight (a. w.) = 12,5 gr. The animal weighed $^{21}/_{12}$ 1923 = 6,4 gr. and the changes in its a. w.s agreed with those of the mouse no. 9. The myocardium shows a very small transformation into connective tissue, which is most pronounced in the outer part of the outer wall of the right ventricle. In the places of this connective tissue one always finds the remains of muscle-cells, which have been destroyed through pigment atrophy. Solitary examples of albuminous, waxy (or hyalinoid) and vacuolous degenerations are to be met with.

It is to be observed that the described animals of this group have died so early that they have had no practical benefit from the salt-mixture, which was added to the food from the $^{12}/_5$ 1924. (The salt-mixture of Mc Collum.) Considering the occurring decline of the abs. weights of these animals at this time (See at the curves fig. 2 and 3) it is very probable that also the other experimental animals belonging to this series would have died very soon, if this addition of salt had not been made. After the addition of the salt mixture this decline was followed by a rather steady increasing of their a. w.s. The alterations in the heart of the animals, which had made use of the addition of the salt-mixture, are partly referred to below.

The mouse no. 8 was killed $^{20}/_9$ 1924 and then it had an a. w. = 38,3 gr. These weights were $^{21}/_{12}$ 1923 = 7,7 gr.; $^{28}/_1$ 1924 = 13,8; $^{13}/_2$ = 15,3; $^3/_3$ = 16; $^{17}/_3$ = 16,9; $^{31}/_3$ = 17,7; $^{14}/_4$ = 16,6; $^{28}/_4$ = 16,7; $^{12}/_5$ = 15,9; $^{26}/_5$ = 17,8; $^{10}/_6$ = 20,2; $^{21}/_6$ = 20,7; $^7/_7$ = 20,8; $^{21}/_7$ = 20,7; $^4/_8$ = 20,8; $^{18}/_8$ = 21,7; $^1/_9$ = 21,4; $^{15}/_9$ = 29 and $^{20}/_9$ 1924 = 38,3 gr.

For about a fortnight the mouse had had a subcutaneous edema. This is also attributed to the quickly increasing in weight, which the mouse showed during the time $^1/_9$ — $^{20}/_9$ 1924. The edema started around the external genital organs and spread over the whole animal. On the $^{20}/_9$ 24 the mouse showed a considerably reduced power of motion and could not take part in the training. In order to escape the possibility of the mouse dying during the following night, and so in this way not getting the best material condition for histological purposes I killed (chloroform) and fixed the mouse at once.

The post-mortem examination showed alterations in many organs. The heart was pale and flaccid. In the atria one

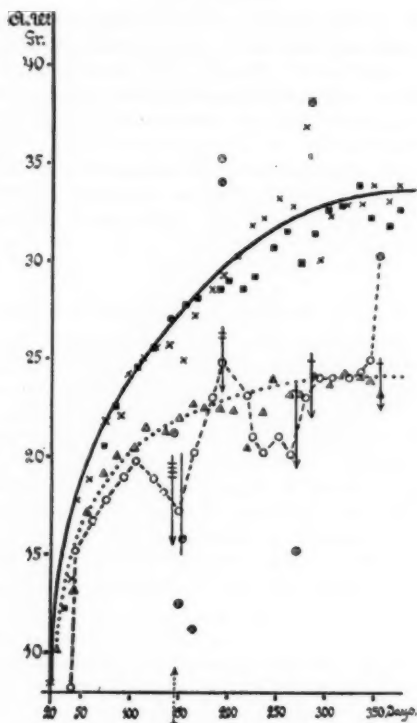


Fig. 2. Curves showing the average values for the a. w.s of mice (δ) belonging to different series of my experimental animals.

- This curve shows the post-natal growth in a. w. from a series (20 mice) of mice, which, after leaving their mothers at about 20 days of age, are fed with white bread, milk, oats, lemon and the mixture of salts mentioned above.
- × denotes the average weights of the untrained animals of this series and
- denotes the average weights of the trained mice of the same series.
- · - · - is a curve, which denotes the post-natal growth of mice, which after leaving their mother at about 20 days of age are fed with white bread (water) and the mixture of salts mentioned. This mixture of salts was added at a rather early period of their post-natal growth (about 40 days of age).
- Δ denotes the average values of the a. w.s from ten of these animals.
- This curve shows the post-natal growth of mice belonging to group a of series II.
- shows the average values of the a. w. of these animals.
- ⊕ placed above and below the curve of the group of mice just mentioned; it shows the a. w. of the animals, which died at this time.
- † and ‡ denote the death of one, two or four mice of the group a of series II.
- | denotes the time of the addition of the mixture of salts in this group a.

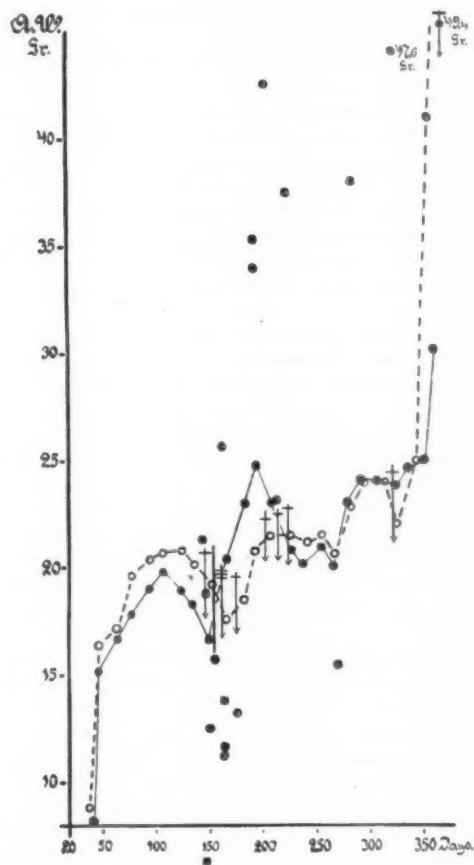


Fig. 3. Curves showing the average values for the a. w.s. of the mice (δ) belonging to series II.

- is the curve for the trained animals of the group a.
- is the curve of the untrained animals of the group b.
- ⊕ placed above and below the curve of the group b indicate the a. w. of the animal, which died at this time.
- indicate the same for the group a.
- | denotes the time for the addition of the mixture of salts in the group b.
- ⊥ and ⊥ denote the death of one resp. three mice of group b.

could see pale yellow areas shine through. Especially the right atrium was very light and hard.

After the removal of the blood the heart had an a. w. = 0,1526 gr.

Histological examinations. Important thrombs were found in the atria. The left atrium has four thrombs¹ — one of them is big and three are smaller. The big thromb fills up the whole auricle, while the smaller ones are lying in the atrium further caudo-dorsal. The right atrium is almost totally filled up with thrombs, of which several hang together. By the side of the openings of both the venæ cavæ and ventral towards ostium venosum only a little part of the lumen of the atrium is still left.

Principally the muscle-cells of the atria show the same alterations as those of the ventriculi, but it must be added, that many hemorrhages are met with in the muscles of the atria.

In the walls of the ventriculi considerable transformations of muscle-cells into connective tissue have taken place. These changes are most pronounced in the outer walls of the ventriculi, where (by way of example in many places of the external wall of the left ventricle and proximal in the outer wall of the right ventricle) the muscle-cells have completely disappeared, and the walls contain nearly everywhere only connective tissue. The facts that are most interesting are, firstly, that these outer walls show considerably more transformation into connective tissue than the septum, secondly, that this transformation is more pronounced subepicardially than elsewhere and thirdly, that the wall of the right ventricle has changed relatively more than that of the left one.

The muscle-cells show several types of destruction, e. g. pigment atrophy (richly), vacuolous (richly), albuminous (sparingly) and waxy (or hyalinoid) (sparingly) degeneration.

The mouse no. 7 died $17/7$ 1924, and then it had an a. w. = 35,4 gr. The abs. weights were $21/12$ 1923 = 9,9 gr.; $28/1$ 24 = 17; $13/2$ = 18,3; $3/3$ = 18,4; $17/3$ = 19,5; $31/3$ = 20,2; $14/4$ = 20,1; $28/4$ = 20,2; $12/5$ = 20; $26/5$ = 22,5; $10/6$ = 25,7; $21/6$ = 24,9; $7/7$ = 28,7 and $17/7$ = 35,4 gr. This animal had a subcutaneous ædema and it showed also in other respects the same symptoms as the preceding mouse. The post-mortem examination gave all together the same results as those in the preceding animal, but here also the apex cordis showed a pale-yellow coloured area.

¹ These formations obturate more or less the lumina of the ventriculi, and for practical causes the name thromb is used, even when their organisation does not agree with those of usual thrombs.

The histological examinations have shown principally the same alterations in the heart as in the last described mouse.

Numerous and big thrombs are found in the left atrium, which has in this way got its lumen considerably reduced. The fig. 4 plate 2 is a reproduction of a microphoto of a cross-section through this atrium. From this it appears, that the section has two bigger and several smaller new formations, which fill up the lumen of the atrium. On the larger formations in the figure, parallel white strokes are drawn. In the plane of the section the biggest one of these formations has a circular form, and on a very small area (30 μ broad) at the right lower corner it is joined to the muscles of the atrium. This join becomes broader up against the upper part of the atrial wall. As the figure 4 plate 2 clearly shows the thromb has a darker centrum and a brighter and rather small peripheric zone. The figure 5 plate 2 shows an enlargement of these parts between the two parallel white lines.

The peripheric zone (fig. 5 plate 2) has plenty of fibres but it has relatively few nuclei. Most nuclei belong to lympho- and leucocytes. Several of these nuclei show destruction. Between the fibres a fine granulated substance reminding one of detritus is found. In some places the peripheric zone is covered with endothelium and in other places again lacks such covering.

In the central dark zone only in a few places one can see a fibrous structure. The greatest part of the ground-substance consists of a fine-granulated mass, which is nearly equivalent to those in figure 6 plate 2. In this mass multitudes of leucocytes are met with; among those a great number show destruction of their nuclei. Also in some, but very few cases, lymphocytes are found here. At least a part of the fibrous substance and a part of the fine-granulated ones are strongly coloured after WEIGERT's method for staining of fibrin. Within the dark zone the fine-granulated mass takes up the staining with eosin quite as the intact muscle-cells of the heart do, while that in the outer zone of the thromb remains almost unstained. With the Mallory-staining for connective tissue the fibres of the fibrous structural parts of the thrombs are stained as deep blue as those of connective tissue.

In the dark as well as in the light zone of these thrombs several rather important hemorrhages occur.

The figure 6 plate 2 is an enlargement of the area, between the two parallel lines, on the smaller one of the two, big thrombs, which are seen in fig. 4 plate 2. The coarse strokes with their fine-granulated substance in figure 6 plates 2 are degenerated

muscle-cells, between which and in which masses of remainders of nuclei are seen. Also a small number of retained nuclei of muscle-cells are found here. At a) fig. 6 plate 2 and at several other places in the inner part of the thromb small hemorrhages are found. These hemorrhages are not connected with the lumen of the atrium. Rather much hæmosiderin can as a rule be discerned in these thrombs. Everywhere against the atrial lumen these thrombs are covered with endothelial cells, and in most places one can see the remains of muscle-cells close under the endothelium. On that account one can hardly consider apposition as the way for growth in these thrombs. Intact leucocytes are not found lying in the peripheric part of the thrombs; also, in the central parts of the thrombs those are very few. Everything points to an inner growth of the thrombs, which growth is accompanied by hemorrhages.

The smaller thrombs agree partly with these above and partly with those described below for the mouse no. 4 (group b).

In the right atrium many smaller thrombs occur, which do not diminish the action of the lumen worth mentioning. In their structure these agree with the smaller thrombs of the left atrium.

The apex of the right ventricle has one big and two relatively small thrombs, which reach up to half the height of the ventricle.

As in the preceding animal in the muscles of the ventriculi the transformation into connective tissue was most pronounced in the outer walls. Besides, between the septum-part of the right ventricle and that of the left one a boundary-area was also rather much altered in the same way. In the outer-wall of the right ventricle the localization of this transformation was as usual chiefly subendocardial. In the outer-wall of the left ventricle this localization was not quite so pronounced.

The alterations of the individual muscle-cells agree totally with those of the mouse no. 8 in this group.

The mouse no. 6 died the $^{30/10}$ 24 and it had then an a. w. = 30 gr. The animal had a well developed subcutaneous œdema. This material was not well fixed and therefore it has not been subjected to histological examinations. Through dissection under microscope I was able to distinguish the thromb like formations in the atria — these thrombs were larger in the left atrium.

The mouse no. 4 died $^{6/9}$ 24 and then it had an a. w. = 15 gr. The animal did not have any subcutaneous œdema, but by observations of the dead animal it had already become very much putrefied and therefore it was not examined histologically. Through preparations under magnifying glass a thromb-

like formation was met with in the apex of the right ventricle.

The mouse no. 5 died $^{26}/_6$ 24 and had an a. w. = 34 gr. The animal showed a considerable subcutaneous œdema. The mouse weighed $^{21}/_{12}$ 1923 = 9,5 gr.; $^{28}/_1$ 24 = 16,3; $^{18}/_2$ = 16,4; $^3/_3$ = 18; $^{17}/_3$ = 19,7; $^{31}/_3$ = 20; $^{14}/_4$ = 20,1; $^{28}/_4$ = 20,7; $^{12}/_5$ = 19,9; $^{26}/_5$ = 21,8; $^{10}/_6$ = 23,4; $^{21}/_6$ = 31,7 and $^{26}/_6$ 1924 = 34 gr.

The during the last fortnight increasing a. w. was clearly caused by the growing subcutaneous œdema. On the $^{21}/_6$ 24 the mouse also had a strong exophthalmus and subcutaneous œdema extended over the whole caudal third of the trunk and the greater part of the posterior legs. On the $^{26}/_6$ this œdema was clearly extended over the whole animal excepting the distal parts of the extremities. The material was not well fixed, but on the whole the alterations of the heart were found to agree with those of the mouse no. 8 described above.

Group b (Not trained animals).

In this group as well as in the preceding one five animals died before or soon after the addition to the food of the salt-mixture, mentioned above, which addition was made $^{12}/_5$ 1924. I also found reason to consider the good influence this salt mixture usually has upon the organisms of the animals, not having taken effect on these animals.

The first that died of these animals were no. 4, 7, 8, 9 and 10.

The mouse no. 4 died $^{23}/_5$ 1924 and it had then an a. w. = 13,6 gr. The animal weighed $^{21}/_{12}$ 1923 = 8 gr.; $^{28}/_1$ 24 = 12,4; $^{12}/_2$ = 13,8; $^3/_3$ = 18; $^{17}/_3$ = 14,3; $^{21}/_3$ = 16,4; $^{14}/_4$ = 16,8; $^{28}/_4$ = 20,1; $^{12}/_5$ = 16,4 and $^{23}/_5$ 1924 = 13,6 gr. The mouse did not show any subcutaneous œdema. By the post-mortem examination one found a yellow-colouring of the intestinum and of the parietal peritoneum. The heart did not show any clear macroscopical alterations. After the removal of the blood the heart had an a. w. = 0,1057 gr. and a spec. w. = 1,058.

Histological examinations. In the apex of the left ventricle a thromb in a rather early stage of development was seen. See at figs. 19 and 20 plate 6. Every bit of this formation is lying subendocardial. The part between the parallel lines in fig. 19 plate 6 is enlarged in fig. 20. The section is stained after WEIGERT's fibrin staining method. Excepting a 20 μ broad subendocardial zone the whole dark area (fig. 19 plate 6) has more or less degenerated muscle-cells. Most of these muscle-cells show a curious loose fibrous structure. Between the fibres in some places one can not see any structure. In other places again one

sees a fine-granulated sarcoplasm. In many places these altered muscle-cells are rather deeply stained with the fibrin-staining above mentioned. These fibrin-stained parts appear partly as a rather homogeneous mass and partly as a more structural one. This whole view of alterations looks to me mostly as a fibrinoid degeneration of the muscle-cells. A little infiltration of lymphocytes is met with, but leucocytes appear very sparingly. In places with fibrinoid degeneration the nuclei of the muscle-cells are still left remarkably long after a rather far advancement of this alteration and judging from my preparations it is just the remains only of the muscle-cells, which effects the already appearing fibre-structure in this stage of its formation. An increasing of the formation (thromb) through an apposition of fibrin from the lumen of the ventricle has not appeared in this case. On the other hand, in the inner part of the thromb one sees three with blood filled wide capillaries, from which one at least has been permeable to the bloodcorpuscles lying around this capillary in the inner part of the thromb. In the muscles of the ventriculi in most places a very strong transformation into connective tissue occurs, but this transformation is relatively strongest in the outer wall of the right ventricle. The muscle-cells show the usual alterations as pigment atrophy, albuminous, vacuolous and hyalin degeneration. The muscles of the atria show principally the same alterations as those of the ventriculi, but the alterations here are not so pronounced. In the atria no thrombs were found in this animal.

The mouse no. 7 died $10/5$ 1924 and it had the following a. w. $21/12$ 1923 = 8,2 gr.; $28/1$ 24 = 16,8; $13/2$ = 15,4; $3/3$ = 16,7; $17/3$ = 19,2; $31/3$ = 21,3; $14/4$ = 21,5; $28/4$ = 19 and $10/5$ 1924 = 12,7 gr.

The mouse had no subcutaneous œdema. It put up the thoracolumbar part of its back in an angular curve. Already two days before its death it seemed to be very ill. The post-mortem examination showed yellow colouring of the peritoneum, big and red kidneys, very sparing of yellow adipose tissue and a very deep-red and scanty brown adipose tissue etc. Both the pleural cavities were filled with a bloody fluid.

The heart showed no macroscopical clear alterations. In the microscopical examination no thrombs appeared. A transformation into connective tissue occurred, and it was most pronounced in the outer wall of the right ventricle, but on the whole the transformation was relatively slight. Among the types of the alterations in the muscle-cells albuminous degeneration was most

common and most pronounced. Pigment atrophy, hyalin and vacuolous degeneration appeared rather scantily.

The mouse no. 8 died $^{23}/_5$ 1924. The animal had no subcutaneous œdema. Its a. w. was $^{21}/_{12}$ 1923 = 7,5 gr.; $^{28}/_1$ 24 = 10,4; $^{13}/_2$ = 11,7; $^3/_3$ = 14,2; $^{17}/_3$ = 16,7; $^{31}/_3$ = 17; $^{14}/_4$ = 16,4; $^{28}/_4$ = 16,2; $^{12}/_5$ = 16,4 and $^{23}/_5$ 1924 = 11,4 gr.

The symptoms of the animal and the observations made by the post-mortem examination agree with those of the preceding animal. The results of the microscopical investigation also agreed upon the whole — the examples of albuminous degeneration, however, occur here but much more sparingly. This animal also lacked thrombs in the heart.

The mouse no. 9 died $^{26}/_5$ 1924. Its a. w. were $^{21}/_{12}$ 1923 = 9,2 gr.; $^{28}/_1$ 24 = 18; $^{13}/_2$ = 17,2; $^3/_3$ = 19,4; $^{17}/_3$ = 20,6; $^{31}/_3$ = 21,6; $^{14}/_4$ = 21,3; $^{28}/_4$ = 20,1; $^{12}/_5$ = 17,2 and $^{26}/_5$ 1924 = 13,2 gr.

The symptoms and the morphological alterations of the mouse agreed in essentials with those of the preceding animal.

The mouse no. 10 died $^{23}/_5$ 1924. Its a. w.s were $^{21}/_{12}$ 1923 = 10,1 gr.; $^{28}/_1$ 24 = 20,3; $^{13}/_2$ = 20,3; $^3/_3$ = 19,7; $^{17}/_3$ = 24; $^{31}/_3$ = 24,5; $^{14}/_4$ = 24,1; $^{28}/_4$ = 23,1; $^{12}/_5$ = 21,3 and $^{23}/_5$ = 25,7 gr.

When the animal was living an incipient development of a subcutaneous œdema clearly appeared.

Post-mortem examination showed, that the subcutaneous œdema was rather spread. No yellow colouring of the intestine and of the peritoneum occurred. Hemorrhages were met with in the intestine. The pleural cavities contained a bloody serous exudation. The animal was very deficient in adipose tissue — neither in the spermatic funicle (where in healthy animals it appears in great quantities) was adipose tissue found. The brown adipose tissue, which is lying dorsal in the thoraco-cervical-region and elsewhere, was coloured deep red-brown. The heart was very pale. After the removal of the blood from the lumina of the atria and of the ventriculi the heart had an a. w. = 0,1813 gr. and a spec. w. = 1,0377 gr.

Upon the histological examinations of the heart very great alterations were met with. The lumina of both the ventriculi were much dilated. In the left ventricle two thrombs — a smaller and a larger one — were found. Both of them were lying on and in the outer wall of the ventricle.

The smaller thromb was located immediately above the apex of the ventricle and also a part of it was traceable lying in the degenerated (fibrinoid) muscles and another part pushing rather far into the lumen of the ventricle. The part of the thromb, which is lying in the degenerated muscles, agrees in its organiza-

tion with the thromb of the left ventricle of the mouse no. 4 afore described (this group). In the lumen of the ventricle a part of the thromb is shown surrounded by plenty of polymorphs. Judging from my preparations here a growing of the thromb through apposition has taken place. Also in the inner part of the thromb a number of leucocytes occur. Many of these cells are dissolving. That part of the thromb, which projected into the lumen, was covered with intact endothelium only on its basal part; here also a number of muscle-cells occur, which have relatively well preserved nuclei but very small and shivered parts of protoplasm.

The bigger thromb is curved and its ends are lying close to the basis cordis. Specially one of these ends shoots into the middle of the outer wall of the right ventricle, where it is on all sides surrounded with relatively intact muscle-cells. The middle part of the thromb again projects rather far into the lumen of the ventricle. Here at a place, where the thromb lacks covering by endothelium, numbers of leucocytes appear. Such cells also have spread rather far into the inner part of the thromb.

Here no so clear apposition is found as is the case in the smaller thromb above described.

The muscles of the ventriculi show considerable transformations into connective tissue. These transformations are most pronounced in the outer walls of the ventriculi. The wall of the right ventricle has relatively much more of this transformation than the left one. The outer-wall of the right ventricle is in many places totally transformed into connective tissue. The outer-wall of the left ventricle is almost thoroughly fibrous level with the big thromb. The types of the alterations of the muscle-cells are the usual ones as pigment atrophy, hyalin, vacuolous and albuminous degenerations.

The alterations in the muscles of the atria are comparatively small.

The remaining animals of this group (nos. 1, 2, 3, 5 and 6) have died so late, that the salt-mixture added to their food can be regarded as having had a greater influence on their organism than in the preceding animals.

The mouse no. 1 died $\frac{9}{7}$ 1924. It weighed $\frac{21}{12}$ 1923 = 8,2 gr.; $\frac{28}{1}$ 24 = 15,2; $\frac{13}{2}$ = 19; $\frac{3}{3}$ = 20,4; $\frac{17}{3}$ = 22,6; $\frac{31}{3}$ = 22,9; $\frac{14}{4}$ = 21,9; $\frac{28}{4}$ = 20,5; $\frac{12}{5}$ = 17,3; $\frac{26}{5}$ = 18,2; $\frac{10}{6}$ = 17,9; $\frac{21}{6}$ = 19,5; $\frac{7}{7}$ = 24 and $\frac{9}{7}$ = 23,2 gr. The animal showed exophthalmus and a growing subcutaneous œdema.

Under the post-mortem examination there was found widely spread subcutaneous œdema, faint yellow-colouring of the peritoneum, a small quantity of yellow adipose tissue, a deep red-brown colouring of the subcutaneous brown adipose tissue of the cervico-thoracic-region, also sparingly was found bloody serous fluid in the pleural cavities and a rather pale colouring in the muscles of the heart.

The histological examinations of the heart have shown serious alterations. The lumina of the ventriculi are very dilated. In the left ventricle two thrombs in an early stage of development are met with. Both these thrombs are connected with *mm. transversi cordis*, and they are lying — the bigger one — close to the apex of the ventricle and the other — the smaller one — close to the cardiac base.

The muscle-cells of the *m. transv. cordis*, which pass through the bigger thromb look but inconsiderably altered, some of these cells are only a little fibred — no artefacts — others are clearly atrophic. Nearest around the muscle lies a light zone poor in cells but with a fine-granulated and fibrous structure. The cells here are destroyed leucocytes. This zone is peripherically surrounded by another zone with masses of very closely set polymorphs and with the same sort of intercellular substance as the inner zone, which substance here lacks the fibrous structure. The intercellular substance stains deeply with Weigert's staining for fibrin. We are here clearly dealing with an usual thromb, which has an appositional growth. The smaller thromb is in an early stage of development and it shows a figure rather much diverging from the preceding one. The figures 7—18 plates 3—5 are microphotographs from different sections of this thromb. The fig. 7 shows a section through *m. transv. cordis* directly distal from the thromb. The fig. 8 comes from a section lying 40 μ proximal from the preceding one. Here at a) one can see the zone of the leucocytes, which surround the distal part of the thromb. The figs. 9 and 10 show images from sections in a series without interval. The sections follow immediately above the section photographed in the fig. 8. The micro-photograph (fig. 11 plate 4) 11 is taken from a section, which in the above mentioned series comes 30 μ proximal from what is represented in the fig. 10. Between the sections represented in the figs. 11 and 12 we have a 10 μ thick section; between those of figs. 13 and 14 there is also a 10 μ section and between the sections represented in the figs. 14 and 15 we also have a section 10 μ thick. The figs. 15—18 belong to sections following immediately after each other. From the whole subendocardial part (a figs. 7—

18 plates 3—5) of the thromb the microphotographs also show well preserved nuclei of the muscle-cells. By examining the sections in different surface-planes one can see these and several other nuclei very clearly. Also in the other sections of this thromb one can see without doubt, that the whole area a) consists of changed (fibrinoid degenerated) muscle-cells, which have a fibrous structure and a swelling, and in which some formations stain well after WEIGERT's fibrin staining method. In most sections the area a) lies entirely subendocardial, it is surrounded with a zone containing masses of leucocytes especially polymorphs (b figs. 8—18 plates 3—5). Between these cells one can see a substance rich in fibrin.

In a few sections (e. g. figs. 14—16) one can see a clear transition of this fibrinoid substance in the area a). Here also the endocardium can not be clearly traced. The thromb will probably begin to grow appositionally.

In the left atrium a thromb was also found, which in essentials reminds us of the larger one of the two above described. In one particular, however, it showed a difference as it had a considerable hemorrhage in one of its ends.

The muscles of the heart show important transformations into connective tissue. These are as usual more pronounced in the wall of the right ventricle than in that of the left one, and particularly profuse are these transformations in the outer walls. The muscle-cells show the usual signs of alterations, but pigment atrophy and vacuolous degeneration are the most common.

The mouse no. 2 was killed $^{23}/_{10}$ 1924. The animal weighed $^{21}/_{12}$ 1923 = 9 gr.; $^{28}/_{1}$ 24 = 18; $^{13}/_{2}$ = 19,2; $^{3}/_{3}$ = 23; $^{17}/_{3}$ = 22,4; $^{31}/_{3}$ = 18,8; $^{14}/_{4}$ = 20; $^{28}/_{4}$ = 19,2; $^{12}/_{5}$ = 19,8; $^{26}/_{5}$ = 17,3; $^{10}/_{6}$ = 17,4; $^{21}/_{6}$ = 19,7; $^{20}/_{9}$ = 20,9; $^{21}/_{7}$ = 21; $^{4}/_{8}$ = 19,8; $^{18}/_{8}$ = 20; $^{1}/_{9}$ = 18,7; $^{15}/_{9}$ = 21,5; $^{29}/_{9}$ = 23,5; $^{13}/_{10}$ = 26,9 and $^{26}/_{10}$ = 47,6 gr.

During the last month of the life of the animal its increasing weight depended upon a subcutaneous œdema spreading almost over the whole animal — only the phalangeal region lacked this œdema. In spite of the strong developed œdema the mouse was remarkably lively. In order to get the material well fixed the animal was, however, killed with chloroform, when it was evident, that the mouse could not live many days more.

The post-mortem examination showed almost every where interesting alterations. In this connection only such alterations are to be considered, which are connected with the changes of the heart.

The animal had a remarkable quantity of blood, its adipose tissues were much atrophied. The yellow mesorchial adipose

tissue was of a pale-red colour, which colouring was caused by many small hemorrhages. In the cervico-thoracic region of the mouse lying subcutaneous brown adipose tissue was intensely dark-red coloured. Much serous-bloody fluid was found in the pericardial and in the pleural cavities. The heart had a pale gray colour. The lumina of the ventriculi especially that of the right one were much dilated and the outer wall of the right ventricle was very thin. Parts of the lungs were perfectly atelectatic. No yellow-colouring of the intestinum or of the peritoneum appeared, neither any other macroscopical alterations could be detected in the organs of digestion. After the removal of the blood from the lumina of the atria and from the ventriculi the heart weighed = 0,1095 gr.

Histological examinations. Numerous thrombs in different stages of development lessened the lumen of the right atrium considerably. These thrombs show all the three types of development above described i. e. thrombs with only appositional development, thrombs with only interstitial development and also thrombs with a combined appositional and interstitial development. None of the other cavities of the heart had a trace of thrombs. In other respects the myocardium shows the usual types of alterations. The transformation into the connective tissue was most pronounced in the outer walls of the ventriculi and principally most strongly in the walls of the right ventricle. Here the outer wall is in a greater part entirely transformed into connective tissue. In some places here this wall measures a thickness of only 40 μ . In this animal as well as in some of the others of this series almost in all places, where an addition of connective tissue appears in the heart, one can see several muscle-cells with different stages of pigment atrophy. Especially this animal showed in numerous stages such cells, which had very clear and rather big yellow granules. Some of these cells were very small, and gradually they disappeared entirely. Numerous muscle-cells in vacuolous degeneration were also met with, on the contrary muscle-cells with albuminous degeneration are very rare. Hyalin degenerating muscle-cells did not occur in this heart. Many examples of brown-yellow coloured pigment crystals usually arranged in star-formations occurred here and there in the sections. In the muscles of the ventriculi and in those of the right atrium, especially in places where the transformation into the connective tissue had taken place, a great number of small hemorrhages occurred.

The mouse no. 3 died $^{26}/_7$ 1924. Its a. w. was $^{21}/_{12}$ 1923 = 9,8 gr.; $^{28}/_{1}$ 24 = 18,3; $^{13}/_{2}$ = 18,7; $^{3}/_{3}$ = 19,7; $^{17}/_{3}$ = 21,8; $^{31}/_{3}$ =

21,5; $^{14}/_4 = 21,1$; $^{28}/_4 = 20$; $^{12}/_5 = 21,1$; $^{26}/_5 = 17$; $^{10}/_6 = 15,2$; $^{21}/_6 = 19$; $^{7}/_7 = 21,9$; $^{21}/_7 = 34$ and $^{20}/_7 = 37,5$ gr.

This animal, which showed a considerable subcutaneous œdema, was the subject for bacteriological examination (S. V. B. A.). These investigations which also included inoculations gave negative results. An examination of the heart with the aid of magnifying glass showed thrombs distinctly in the left atrium.

The mouse no. 5 was killed $^{20}/_{11}$ 1924. The a. w:s of the animal were $^{21}/_{12}$ 1923 = 8,5 gr.; $^{28}/_{11}$ 24 = 17,3; $^{12}/_{12} = 17,3$; $^{3}/_{13} = 18,7$; $^{17}/_{13} = 19,7$; $^{31}/_{13} = 20,1$; $^{14}/_{14} = 20,5$; $^{28}/_{14} = 20,7$; $^{12}/_{15} = 19$; $^{26}/_{15} = 18,6$; $^{10}/_{16} = 19,5$; $^{21}/_{16} = 21,2$; $^{7}/_{17} = 21,8$; $^{21}/_{17} = 23$; $^{4}/_{18} = 22,6$; $^{18}/_{18} = 22,8$; $^{1}/_{19} = 22,6$; $^{15}/_{19} = 24,3$; $^{29}/_{19} = 24,6$; $^{13}/_{20} = 23,9$; $^{26}/_{20} = 22$; $^{10}/_{21} = 25$; $^{24}/_{21} = 41,1$ and $^{26}/_{21}$ 1924 = 49,4 gr. This mouse as well as that numbered two (2) had a very strong subcutaneous œdema, but in spite of that the animal was very lively. The animal now was 1 year and 24 days old, and judging from its subcutaneous œdema it could not be expected to live many days more, therefore the mouse was killed with chloroform in order to get the material as well fixed as possible.

The post-mortem examination showed among other things, that the yellow adipose tissue (e. g. in mesorchium) was in normal state, while the brown adipose tissue was much diminished and the colour deep dark-red. In the pleural cavities an exudation of bloody serous fluid occurred, but the lungs were rather perfect. The heart was pale-gray, especially the right ventricle was dilated, and the outer wall of this ventricle was remarkably thin.

Histological examinations of the heart. Two smaller thrombs have been pointed out in the right atrium. These agree nearest to the type, which was described above and which is illustrated in the figs. 7—18 plates 3—5). At least they almost appear for the most part as having arisen through an interstitial growing. One of the two thrombs has in all probability arisen from this original cause. In other particulars the alterations in the muscles of the atria are relatively small as has usually been the case with the above described animals. The muscles of the ventriculi show, on the other hand, a considerable transformation into connective tissue. The fig. 24 plate 9 shows a careful drawing of a Mallory-stained cross-section of the heart. This section is taken from the middle part of the ventriculi — also midway between the apex and the basis cordis. The drawing shows an average value for the transformations into connective tissue, which occur in these ventriculi. This transformation is

decidedly more pronounced against the basis cordis. From the fig. 24 plate 9 one sees, that particularly the wall of the right ventricle has much of this transformation and especially its outer wall lacks totally in many places muscle-cells, i. e. this wall is in these places entirely transformed into connective tissue, and it is also very thin, — in some places hardly 40 μ . Also the walls of the left ventricle have much of this transformation especially in the outer wall. Almost everywhere in the section, which is sketched in the fig. 24, one finds a relative addition of connective tissue. Masses of remainders from the muscle-cells, which show pigment atrophy, are to be seen everywhere in places with addition of connective tissue in sections from this heart. The fig. 25 plate 10 shows an enlargement (900 : 1) of one part of the m. transversus cordis, which passes through the lumen of the right ventricle (fig. 24 plate 9). This figure shows also numerous examples of vacuolous degenerating muscle-cells occurring. Muscle-cells with albuminous and hyalin degeneration are on the other hand relatively rare.

The mouse no. 6 died $\frac{2}{7}$ 1924. It weighed $\frac{21}{12}$ 1923 = 8,6 gr.; $\frac{28}{1}$ 24 = 17,9; $\frac{13}{2}$ = 20,3; $\frac{3}{3}$ = 21,7; $\frac{17}{3}$ = 23,4; $\frac{31}{3}$ = 22,7; $\frac{14}{4}$ = 24,8; $\frac{28}{4}$ = 22,9; $\frac{12}{5}$ = 24,2; $\frac{26}{5}$ = 21,5; $\frac{10}{6}$ = 22,4; $\frac{21}{6}$ = 25 and $\frac{2}{7}$ 24 = 42,5 gr.

The animal had a considerable subcutaneous œdema. As was found by the post-mortem examination of this mouse it agreed essentially with those of the no. 2 (of this group).

Histological examinations of the heart showed important alterations. In the right atrium four smaller thrombs were found, from which at least three showed signs of growth through apposition. The lumina of the ventriculi especially the left one was much dilated and their walls were thinned. The transformation into connective tissue was considerable, and it was usually most pronounced in the outer wall of the right ventricle, but it was also very predominating in the part of the septum, which belongs to the right ventricle. Also in the walls of the left ventricle and especially in its outer-wall this transformation was unusually marked. The types of alteration in the muscle-cells are the usual ones, but examples of hyalin degeneration were very rare.

As usual the muscles of the atria showed very few unhealthy alterations. Almost only where thrombs were found, the alterations here are important. Concerning the kind of alterations of these muscles they agree with those of the ventriculi.

Summing up for the series II.

Regarding the nutrition of the animals the material of this series can be divided into two parts, namely part I (Group *a*, the mice nos. 1; 2; 3; 9 and 10; group *b*, the mice nos. 4; 7; 8; 9 and 10), where, »the salt mixture» (described above) had not been one of the ingredients of their food (or if so only during a fortnight) and part II (group *a*, the mice nos. 4; 5; 6; 7; 8 and group *b*, the mice nos. 1; 2; 3; 5; 6), where during a considerable time of the life of the animals (4—6 month) the »salt mixture» formed a part of their food.

Part I. The cause of death in these animals has been the changes in other organs than those of the heart, e. g. in the kidneys and changes of the icteric kind inter alia in the digestive organs. As a rule subcutaneous œdema has been lacking — the animal no. 10 of the group *b*, however, had a swelling œdema. The adipose tissue was of a very rare occurrence. The brown adipose tissue is coloured deep red-brown and the yellow one is pale red-coloured.

In the intestinum of the mouse no. 10 of the group *b* spread hemorrhages occur. The alterations of the heart are relatively small compared with those of the part II. These alterations are pigment atrophy (of the muscle-cells), which is very usual, vacuolous, albuminous, hyalin and waxy degeneration of the muscle-cells. The three last mentioned types occur rather seldom. Numbers of muscle-cells show pigment atrophy and disappear, at the same time the connective tissue remains, by which a sort of transformation into connective tissue of the myocardium arises. This transformation occurs parallel with a gradual thinning of the walls of the heart.

In the walls of the ventriculi the transformation into connective tissue is most pronounced and especially is this the case in the outer wall of the right ventricle (the mice nos. 2 and 10 of the group *a*; nos. 4, 7, 8, 9 and 10 of the group *b*). In some animals belonging to this former group the transformation into connective tissue is most pronounced in the wall of the left ventricle (the mice nos. 1, 2, 3, 9 of the group *a*).

Exceptionally small hemorrhages occur in the muscles of the ventriculi (the mice nos. 1, 2 and 3 of the group *a*).

In many mice among others no. 2 (group *a*) and no. 10 (group *b*) one can see clear dilations of the lumina of the ventriculi (or of the atria).

In the animals of part I as a rule no thrombs were found in the heart with the exception hence shown in the mice no. 4 and no. 10 of group *b*, where thrombs in an early stage are met with.

Part II. In these animals the real cause of death has been the great changes in the heart and alterations following on these in the other organs as e. g. subcutaneous œdema, which has occurred in all the animals (nos. 5, 6, 7, 8 of the group *a* and nos. 1, 2, 3, 5, 6 of group *b*). An exception from this was made by the mouse no. 4 (group *a*). This œdema, which also accompanies the exophthalmus, began first round the anus and at the external genital organs and then spread over all the animal — the distal parts of the extremities were left intact to the last.

A rather large bloody, serous exudation occurred in the pericardial and the pleural cavities of the mice nos. 1, 2 and 5 (group *b*).

The myocardium shows a transformation into connective tissue, which is most pronounced in the muscles of the ventriculi, and it was here especially marked in the outer wall of the right ventricle of the animals nos. 5, 7, 8 (group *a*) and nos. 1, 2, 5, 6 (group *b*). (The hearts of the other animals in question are not investigated histologically.)

All the animals grouped in part II show thrombs occurring in the hearts. These thrombs have been partly small and partly large ones. They have had their places in different parts of the heart, namely in the right ventricle of the mice nos. 4, 6 and 7 of the group *a*, in the right ventricle of the animals nos. 6, 7 of group *a* and nos. 2, 5, 6 of group *b*; in the left ventricle of the mouse no. 1 of group *b* and in the left atrium of the animals nos. 3, 5, 6, 7, 8 of group *a* and nos. 1, 3 of group *b*. In the atria the thrombs have reached such

dimensions in many of the animals, that the lumina of the atria have been to a large extent diminished. In several thrombs hemorrhages have been found. These hemorrhages were especially predominant in the animal no. 7 of the group *a*.

Concerning the genesis, the thrombs can be divided into thrombs with an interstitial, thrombs with an appositional and further more thrombs with a combined interstitial and appositional development.

In the group *b* dilations of the lumina of the ventriculi occur in the animals nos. 1, 2, 3 and 5 (especially that of the right ventricle) and no. 6 (especially that of the left ventricle).

The types of the alterations of the muscle-cells of the heart are pigment atrophy (very usual), vacuolous, albuminous, hyalin and waxy degenerations (relatively rare). In the mice no. 8 (group *a*) and nos. 2, 6 (group *b*) small hemorrhages occur in the muscles of the heart. Pigment crystals are detected in many of these animals, and they occur very frequently in the mice nos. 2 and 6 of group *b*.

Series III. To this series belong twelve mice, which all have been trained as above. The animals, which were all males, were born $^{24}/_4$ and $^{25}/_4$ 1924. In my minutes they were marked B^I—B^{XII}. Only three animals reached the age of one year, namely B^I, B^{II} and B^V, and these ones were killed $^{27}/_4$ 1925. Three other animals (B^{IV}, B^{XI} and B^{XII}) died about one month before reaching the age limit of one year. The other six animals died in a rather early stage of post-natal development namely between one and six months of age. Among the last six animals four died from infectious changes in different organs, and therefore they have not been included here; in the other two animals infection could not be shown. Both these animals (B^{IX} and B^X) have almost the same alterations and therefore a description of one of them may be sufficient.

The mouse B^{IX} died $^{21}/_7$ 1924 and then its a. w. was 23,3 gr.

A. w.s of the animal were $^{12}/_5$ 24 = 8,5 gr.; $^{20}/_5$ = 11,7; $^{10}/_6$ = 16,5; $^{21}/_6$ = 16,4; $^{7}/_7$ = 21,6 and $^{21}/_7$ = 23,3 gr.

The post-mortem examination showed no clear cause of death, and on the whole no clear macroscopical changes in the different organs could be detected.

The microscopical examinations of the heart, however, gave some positive results. Many muscle-cells showed pigment atrophy, but from this atrophy resulting transformation into connective tissue was yet rather small. The usually deep yellow-coloured granula of the pigment atrophying muscle-cells were here rather pale. Furthermore many muscle-cells showed simple atrophy and vacuolous degeneration. Many such cells also showed hyalin degeneration, which in many muscle-cells was far advanced. No thrombs were found.

Among the three mice (B^{IV} , B^{XI} and B^{XII}), which died at about eleven months of age, I have found almost the same alterations and therefore a description of one of them (B^{XII}), which also in a. w. and in many other respects shows an average-value, may be sufficient.

The mouse B^{XII} died $\frac{2}{4}$ 1925 and then it had an a. w. = 24,2 gr. The animal weighed $\frac{12}{5}$ 1924 = 8 gr.; $\frac{28}{5}$ = 11,4; $\frac{10}{6}$ = 16,9; $\frac{21}{6}$ = 19,3; $\frac{7}{7}$ = 22; $\frac{21}{7}$ = 22; $\frac{4}{8}$ = 21,1; $\frac{18}{8}$ = 21; $\frac{1}{9}$ = 20,3; $\frac{15}{9}$ = 24; $\frac{29}{9}$ = 26,5; $\frac{13}{10}$ = 20,5; $\frac{26}{10}$ = 21,7; $\frac{10}{11}$ = 22,4; $\frac{24}{11}$ = 24,5; $\frac{8}{12}$ = 23,3; $\frac{22}{12}$ = 26,7; $\frac{5}{1}$ 25 = 26,3; $\frac{19}{1}$ = 27,5; $\frac{2}{2}$ = 25,2; $\frac{16}{2}$ = 24,3; $\frac{2}{3}$ = 24; $\frac{16}{3}$ = 25,4; $\frac{30}{3}$ = 24 and $\frac{2}{4}$ 25 = 24,2 gr.

This animal had a very pronounced exophthalmus, a small but evident subcutaneous œdema; and the post-mortem examination showed pronounced alterations. The peritoneal, pleural and pericardial cavities contained rather much of a bloody serous fluid. This exudation was most pronounced in the pleural cavities. The alterations mentioned do not occur in the mice no. B^{IV} and B^{IX} . The yellow adipose tissue was in many places coloured pale red and the brown one had a deep red-colouring. The heart was greatly enlarged. In some places in the lungs atelectatic parts occurred.

Histological examinations of the heart. A considerable transformation into connective tissue was found in the walls of the ventriculi — especially in their outer walls and most pronounced in the outer wall of the right ventricle. In all places, where this transformation occurred, many muscle-cells in different stages of pigment atrophy were found. In the muscles of the ventriculi a couple of small hemorrhages also occurred. Many muscle-cells also showed vacuolous degeneration, whereas examples of hyalin and waxy degeneration were very rare. Two very small infiltrations with round-cells were met with, one of these lies

subendocardially and the other lies subepicardially. The lumina of both ventriculi were rather dilated and especially their outer-walls were much thinned. No traces of thrombs were found in the heart.

For the remaining three animals (B^I , B^{II} and B^V) I will now try to give a comprising description.

The mice B^I , B^{II} and B^V were killed $27/4$ 1925. Their average weights were $12/5$ 1924 = 8,9 gr.; $26/5$ = 11,4; $10/6$ = 16,4; $21/6$ = 19; $7/7$ = 20,9; $21/7$ = 21,4; $4/8$ = 21,4; $18/8$ = 20,9; $1/9$ = 21,9; $15/9$ = 23,4; $20/9$ = 24,4; $13/10$ = 22,3; $26/10$ = 22,3; $10/11$ = 22,7; $24/11$ = 25,2; $8/12$ = 24,9; $22/12$ = 26; $5/1$ 25 = 26,6; $19/1$ = 26,2; $2/2$ = 24,5; $16/2$ = 22,6; $2/3$ = 22,9; $16/3$ = 24,5; $30/3$ = 24,3; $14/4$ = 27,2 and $27/4$ 1925 = 24,1 gr.

During the last part of their training the animals were very languid.

The post-mortem examination showed no clear macroscopical alterations or changes in the different organs excepting a rather pale colouring of the cardiac and of the skeleton muscles.

Microscopical examinations of the heart showed an important transformation into connective tissue occurring especially in the walls of the ventriculi. This transformation is least pronounced in the mouse B^{II} , but it is very marked in the walls of the ventriculi and especially in the outer-wall of the right ventricle in the mice B^I and B^V . This transformation seems to appear more limited in the hearts in the mouse B^I than in the other animals. Muscle-cells with pigment atrophy are very numerous in the places, where a relative addition of connective tissue appears. In many muscle-cells with pigment atrophy the granula are very pale in colour. Also examples of simple atrophy of the muscle-cells accompanied with a multiplication of their nuclei are rather common, whereas muscle-cells with hyalin and waxy degenerations are very few. In the animal B^V three very small subendocardial infiltrations with round-cells occur. A number of very small hemorrhages are met with in the cardiac muscles of the animal B^I .

The lumina of the ventriculi are a little dilated by the animals B^I and B^V , and the ventriculi-walls especially the outer walls are rather much thinned.

No traces of thrombs are found in these animals.

Summing up for the series III.

Among the animals of the series III only three have reached the age of one year, four have died early through infection, two have died early on account of other causes, and

the remaining three mice died at about eleven months age. The post-natal growth of the animals forms a rather regularly increasing curve.

Macroscopical alterations found by the post-mortem examination have been very inconsiderable — excepting the animal B^{xii}.

By the microscopical examinations of the heart many changes are seen and can be pointed out. A beginning of the transformation of the walls into connective tissue was clearly seen in the mouse B^{ix}, at the age of three months. All the other animals of this series have had a much more pronounced transformation. Through pigment atrophy of the muscle-cells the genesis of this transformation arises. Also simple atrophy and vacuolous degeneration were usual forms of alterations in the cardiac muscles of these animals, but hyalin and waxy degenerations were rather uncommon, excepting in the mouse B^{ix}. Small hemorrhages were often found in these cardiac muscles. Also a dilation of the lumina of the ventriculi and a thinning of the cardiac walls were rather usual.

Thrombs in the heart are not met with in the animals belonging to this series.

Series IV embraces ten mice, from which all have been trained as above is mentioned, with the addition that from $1/10$ 1924 the training was prolonged to four hours per day — two hours training in the morning and two in the afternoon. The mice are numbered from 1 to 10. All these animals were born $25/12$ 1923 and with one exception (the mouse no. 2, which died $9/10$ 24) all the animals at the age of one year were still in good condition. Before killing the mice at between the ages of thirteen and fifteen months they were subjected to certain physiological nerve-investigations.

The experiments with those mice began, when they were 20 days old, and the mixture of salts (used by Mc COLLUM and others) was added to their food first on the $12/5$ 24. — That is to say when the animals were about five months and a half old. On the whole the animals have equal curves of weight, although they

showed small differences in details. On account of that I herewith only give the average-values of their a. w. These average-values are $^{28}/_1$ 1924 = 11,54 gr.; $^{13}/_2$ = 14,2; $^9/_3$ = 16,9; $^{17}/_3$ = 18,8; $^{31}/_3$ = 19,7; $^{14}/_4$ = 20,9; $^{28}/_4$ = 21,3; $^{12}/_5$ = 22,03; $^{26}/_5$ = 22,8; $^{10}/_6$ = 23,3; $^{21}/_6$ = 23,3; $^7/_7$ = 23,1; $^{21}/_7$ = 23,3; $^4/_8$ = 22,5; $^{18}/_8$ = 23; $^1/_9$ = 23,5; $^{15}/_9$ = 23,5; $^{20}/_9$ = 23,8; $^{13}/_{10}$ = 23,1; $^{26}/_{10}$ = 20,9; $^{10}/_{11}$ = 23,2; $^{24}/_{11}$ = 23,1; $^8/_{12}$ = 21,6; $^{22}/_{12}$ = 21,2; $^5/_1$ = 23,3 and $^{19}/_1$ = 20,7.

From these values one sees, that the addition of the mixture of salts ($^{12}/_5$ 24) has had no decided influence upon the post-natal increase in weight of the animals. Neither the prolonged time of training ($^1/_10$ 24) seems to have had any evident influence upon them.

At the post-mortem examination of the animals no changes in the organs could be pointed out, excepting in the mouse no. 2, which had a bloody serous fluid in the pleural cavities and also showed a faint colouring of the cardiac muscle.

Regarding the results from the histological examinations of the hearts it seems practical to describe the mice grouped together into two parts. One of these parts embraces the mice nos. 3, 4 and 10, and to the other part belong the mice 1, 2, 5, 6, 7, 8 and 9.

The mice nos. 3, 4 and 10 were killed $^{27}/_1$, $^{12}/_2$ and $^{27}/_1$ 1925, then they weighed 21,1; 23,7 and 21 gr. respectively.

Histological examinations of the hearts.

In principle the alterations of the hearts were equal in these animals, but they were much more pronounced in the mouse no. 10 than in the mice. nos. 3 and 4. The mouse no. 10 showed great dilations of the lumina of the right atrium and of the right ventricle. These dilations were lacking in the mice nos. 3 and 4. On many areas the thickness of the wall of the right atrium measured only 3 to 4 μ . The outer wall of the right ventricle is also rather much thinned, in some places it measures only 75 μ . The muscle-cells of this wall are atrophic and many of them show pycnotic nuclei — a multiplication of nuclei in these muscle-cells does not occur. Some endocardial parts of the muscles of the left ventricle show considerable dilations of their blood-capillaries. This does not occur in the mouse no. 3. No muscle-cells with pigment atrophy could be detected in these animals. A number of muscle-cells with hyalin, waxy, vacuolous and albuminous degeneration were met with. Also examples of sarcolysis occurred. Subendocardial and around blood-vessels in the muscles of the atria some very small cellinfiltrations appear. Excepting

fibroblasts few lymphocytes and polymorphs are pointed out in these infiltrations.

No clear transformations into connective tissue and no thrombs appeared in the hearts of these animals.

The mice nos. 1, (2), 5, 6, 7, 8 and 9 were killed $^{12}/_2$ 25 ((died) $^{9}/_{10}$ 24); $^{12}/_2$ 25, $^{27}/_1$ 25; $^{28}/_1$ 25; $^{10}/_2$ 25 and $^{22}/_1$ 25; then they weighed 24,9; 27; 22; 25; 20,5; 22 and 19 gr. respectively.

The histological examinations of the hearts. In these mice the changes of the heart are in the main similar and only gradual differences appear. The alterations are most pronounced in the mouse no. 2 and least in the mice nos. 8 and 9. The mice 2, 6 and 7 show dilations of the lumina especially in the right atrium and the right ventricle. In many places the wall of this atrium is thinned to only 6—8 μ and the outer wall of the right ventricle to only about 100 μ .

A transformation into connective tissue appears in all these mice. This is most pronounced in the walls of the ventriculi and especially in their outer walls. In the mouse no. 2 the outer wall of the right ventricle is totally lacking in muscle-cells in some places, while in the mouse no. 9 the corresponding wall and the heart in its entirety have very little transformation into connective tissue. Muscle-cells with pigment atrophy appear wherever an addition of connective tissue is met with. Also muscle-cells with vacuolous, waxy or albuminous degenerations occur, though their number is limited. In the mice 2, 6 and 7 few hemorrhages occurred in the walls of the ventriculi.

Summing up for the series IV.

Neither the addition of the mixture of salts to the food nor the prolonging of the time of the training have had any evident influence upon the curves of the growth of the animals.

Dilations of the lumina of the right atrium and of the right ventricle occur in the mice 2, 6, 7 and 10, which animals also showed thinning of the corresponding walls of the hearts.

In the hearts of the mice nos. 3, 4 and 10 no evident transformations into connective tissue and no muscle-cells with pigment atrophy occur, but simple atrophy and solitary examples of different forms of degeneration appear in the muscle-

cells. Also small cell-infiltrations are met with in these animals.

Transformation into connective tissue occur in the mice 1, 2, 5, 6, 7, 8 and 9, and it is rather pronounced in the mouse 2, but in the mice 8 and 9 it is remarkably small. In all places, where such transformations occur, also muscle-cells with pigment atrophy are met with. A few muscle-cells with waxy, albuminous or vacuolous degeneration appear as well.

Upon the whole none of the preceding or following series of mice, to which cod-liver oil has been one of the ingredients of their food, have been so little altered as in the animals of this series, especially at such an advanced age.

The non appearance of the transformation into connective tissue in the hearts of the mice nos. 3, 4, 10 is possibly due to these animals taking a lesser quantity of the cod-liver oil. Taking into account the disadvantageous arrangements for the feeding of the animals of the series, I must reckon with such possibilities. All the animals of the series IV were kept together in one and the same cage, and they also were fed together. Conceivably therefore there can be possibilities for some of the mice at least partly to avoid eating the cod-liver oil.

Series V. This series embraces sixteen animals. Among these, eight have been trained (group *a*) and the remaining eight have been used as control-animals (group *b*). All these animals were born $\frac{3}{2}$ 1924. Only six mice (two trained and four control-animals) reached the age of one year. All the other animals had died or were killed in a dying condition before attaining this age. The mixture of salts (used by Mc COLLUM and others) was given to this series first on the $\frac{12}{5}$ 1924. The experiments began, when the mice were twenty-three days old.

Group a. This group consists of mice marked from A to H. The animals were trained in the same way and during the same period as the preceding ones. Detailed descriptions will be given only for individuals of this group, where typical alterations occurred, and the material preserved was in a good condition.

The mouse *A* was killed $18\frac{1}{2}$ 25 and then its a. w. was 26 gr.

A. w. was $26\frac{1}{2}$ 24 = 8,7 gr.; $\frac{3}{3}$ = 8,8; $\frac{17}{8}$ = 11; $\frac{31}{3}$ = 14,9; $\frac{14}{4}$ = 18,1; $\frac{28}{4}$ = 18,8; $\frac{12}{5}$ = 17,7; $\frac{26}{5}$ = 22,5; $\frac{10}{6}$ = 21; $\frac{21}{6}$ = 18,4; $\frac{7}{7}$ = 18,8; $\frac{21}{7}$ = 20,3; $\frac{4}{8}$ = 17,9; $\frac{10}{8}$ = 19,7; $\frac{1}{9}$ = 19,6; $\frac{16}{9}$ = 19,8; $\frac{20}{9}$ = 20; $\frac{13}{10}$ = 18,1; $\frac{26}{10}$ = 19,3; $\frac{10}{11}$ = 18,6; $\frac{21}{11}$ = 20; $\frac{8}{12}$ = 18,9; $\frac{22}{12}$ = 21,2; $\frac{5}{1}$ 25 = 22,7; $\frac{19}{1}$ = 24,5; $\frac{2}{2}$ = 23,2 and $\frac{13}{2}$ 1925 = 26 gr.

The animal had a clear subcutaneous œdema and an exophthalmus.

By the post-mortem examination one found very few changes. The subcutaneous œdema was of course very evident, but further more only a pale colouring of the cardiac muscles was worth noting down.

Microscopically the cardiac muscles showed a rather pronounced transformation into connective tissue. This transformation was most advanced in the muscles of the ventriculi and especially in the outer wall of the right ventricle, where in some places no traces of muscle-cells could be pointed out. In these places the wall was very thinned — it measured in many such places only 60 μ in thickness, while a corresponding part of an intact animal (e. g. one of the animals of the series 1) measures between 400—500 μ .

Among the changed muscle-cells such cells with pigment atrophy were very numerous, but also vacuolous degeneration was quite frequent as well; on the other hand muscle-cells with waxy degeneration appeared very seldom, and such as hyalin degeneration could not be distinguished at all. In many places one also saw examples of simple atrophy accompanied with a multiplication of the nuclei. A strong dilation of the lumina occurs in the ventriculi cordis. No thrombs were found in the heart of this animal. Neither cell-infiltrations nor signs of infectious causes of these alterations could be pointed out. In the left atrium two small endocardial proliferations occur, which project into the lumen of the atrium. One of these formations, which was very full of fibroblasts, hems in a small cartilage.

The mouse *B* died $\frac{6}{9}$ 24 and then it had an a. w. = 41,9 gr. The animal had a much advanced subcutaneous œdema, which had been developed during the last three weeks of its life.

The microscopical alterations of the heart were in principle the same as in the preceding animal; but especially the transformation into connective tissue was still more pronounced.

The lumina of the ventriculi were rather much dilated.

No thrombs and no cell-infiltrations were met with.

The mice C, D and E died at $1/9$ 24, $15/9$ 24 and $1/7$ 24 respectively. Their a. w. were then 16; 15,5 and 17,4 gr.

The post-mortem examination showed changes, which thoroughly indicated icteric alterations.

Histological examinations of the heart showed changes, which in principle agreed with those of the preceding animals of this series, but the transformation into connective tissue, however, in the animals C, D and E was not so far advanced as in the mice A and B. No thrombs were found in the heart of the animals in question.

The mouse F was killed $13/2$ 25 and then it weighed 26 gr. Its a. w. were $26/2$ 24 = 8,65 gr.; $3/3$ = 10; $17/3$ = 14,2; $31/3$ = 18; $14/4$ = 18,8; $28/4$ = 19,5; $12/5$ = 21,3; $26/5$ = 22,3; $10/6$ = 22; $21/6$ = 22,2; $7/7$ = 23,7; $31/7$ = 23; $4/8$ = 23,3; $10/8$ = 23; $1/9$ = 24,1; $15/9$ = 22,4; $29/9$ = 23; $13/10$ = 20,9; $26/10$ = 25,9; $10/11$ = 23,2; $24/11$ = 21,4; $8/12$ = 23,4; $22/12$ = 23,9; $5/1$ = 23,7; $19/1$ = 25,1; $2/2$ = 25,2 and $13/2$ 25 = 26 gr.

The animal had exophthalmus and a very small subcutaneous ædema in the perinæal region.

In the post-mortem examination no clear changes occurred, excepting the subcutaneous ædema in the perinæal region.

The histological examinations of the heart gave almost the same results as for the preceding mouse. The pigment atrophying muscle-cells were numerous, but the transformation into connective tissue was not yet so far advanced as in the mouse A. Rather numerous were muscle-cells with vacuolous degeneration, but such as hyalin degeneration was not to be met with, and muscle-cells with waxy degeneration were very rare. A few examples of small hemorrhages occurred. No thrombs and no cell-infiltrations could be detected.

The mice G and H died $25/11$ resp. $12/12$ 1924, and then their a. w. were 21,6 and 24,2 gr.

The mouse H showed exophthalmus, but none of the mice had an evident subcutaneous ædema.

The animals, which had died during the night, were already a little putrid, when they were put in the preserving fluid. In spite of this condition the hearts were objects for histological examinations. And, as far as these examinations indicate, the changes of these organs were nearest equivalent to those of the mouse A above, but the transformation into connective tissue was not quite so advanced. Neither here could any thrombs be pointed out.

Group b. To this group belonging mice are marked with I—P. Five animals (I, J, L, O and P) were killed after reaching

the age of one year and the remaining three mice (K, M and N) had died previously.

The mice *I* and *J* have like changes in their hearts and therefore they will be described together. They were killed $^{27/2}$ 1925, and then their a. w. were 30 resp. 31 gr. The average-values of their a. w. were $^{26/2}$ 1924 = 8,8 gr.; $^{3/3}$ = 10,3; $^{17/3}$ = 14,6; $^{31/3}$ = 18,3; $^{14/4}$ = 20,7; $^{28/4}$ = 20,8; $^{12/5}$ = 22,9; $^{26/5}$ = 26,1; $^{10/6}$ = 25,4; $^{21/6}$ = 25,5; $^{7/7}$ = 26,8; $^{21/7}$ = 26,5; $^{4/8}$ = 24,7; $^{18/8}$ = 25,7; $^{1/9}$ = 26,7; $^{15/9}$ = 26,3; $^{29/9}$ = 26,8; $^{13/10}$ = 27,5; $^{28/10}$ = 27,6; $^{10/11}$ = 27,5; $^{24/11}$ = 29,4; $^{8/12}$ = 28,3; $^{5/1}$ 25 = 28,2; $^{19/1}$ = 28,5; $^{2/2}$ = 27,8; $^{16/2}$ = 28,4 and $^{27/2}$ 25 = 30,5 gr.

The mice had exophthalmus and an evident but not far advanced subcutaneous œdema. Besides subcutaneous œdema the post-mortem examination showed a little pale colour of the cardiac-muscles.

The one heart was prepared and investigated in the usual way and the other one was made up in freezing-cuts, which were subjected to different stainings.

In the first mentioned sections one saw the usual changes. The transformation into connective tissue was most pronounced in the outer walls of the ventriculi especially in that of the right ventricle. Muscle-cells with pigment atrophy and vacuolous degeneration were very numerous. Only very few muscle-cells with waxy degeneration could be pointed out, and such as hyalin degeneration were not found. With sudan III I was not able to get staining in the freezing-sections — also after 24 hours staining by $37^{\circ} + C$ the results were negative. With nileblue-sulphate one got a plain blue-staining of the granula in the muscle-cells with pigment atrophy. This blue-staining of the granula mentioned one also got in the freezing-sections, which had been extracted with æther (at $32^{\circ} + C$) during 24 hours. Also chloroform and benzol were used as extracting-materials, but the staining-results became the same as after æther-extraction. The granula in question are yellow-coloured in unstained sections and in cuts stained with hæmatoxylin and eosin, but I will refer to this later on. For the rest, these freezing-sections showed the same alterations as the heart of the first mentioned animal. No thrombs and no cell-infiltrations were met with.

The mice *K* and *N* died $^{13/10}$ and $^{23/11}$, then their a. w. were 19,4 resp. 23 gr. Their average-weights were $^{26/2}$ 1924 = 10 gr.; $^{3/3}$ = 11,2; $^{17/3}$ = 19,3; $^{31/3}$ = 22,7; $^{14/4}$ = 24,7; $^{28/4}$ = 24,3; $^{12/5}$ = 27,3; $^{26/5}$ = 28,5; $^{10/6}$ = 28,8; $^{21/6}$ = 28; $^{7/7}$ = 31,2; $^{21/7}$ = 32; $^{4/8}$ = 31,8; $^{18/8}$ = 31,3; $^{1/9}$ = 32,4; $^{15/9}$ = 30,5; $^{29/9}$ = 26,6; $^{13/10}$ = 24; $^{26/10}$ = 23; $^{10/11}$ = 22,5 and $^{23/11}$ = 23 gr.

The mice had no subcutaneous œdema. By the post-mortem examination a faint yellow-colouring of the peritoneum was found. The animals had died during the night, and they were already a little putrid on putting in the fixation-fluid. In spite of this by the histological examinations of the hearts many changes have been clearly pointed out. Here as in the preceding animals the transformation into connective tissue was more pronounced in the walls of the ventriculi, than in those of the atria. The transformation here appears more in small masses, and it was almost equally pronounced in the walls of both ventriculi but on the whole not so advanced as in the preceding animals of this group. Pigment atrophy and vacuolous degeneration were the usual alterations in the muscle-cells. Hyalin degeneration was not met with, but waxy degeneration was found. A couple of very small subepicardial cell-infiltrations occurred in the wall of the left ventricle. No thrombs were found in the hearts.

The mice *L* and *M*, of which the first one was killed $\frac{3}{2}$ 25 (a. w. = 42 gr.) and the second one died $\frac{2}{2}$ 25 (a. w. = 36,1 gr.), have both been subjects for bacteriological investigations. The results from these investigations were negative — neither inoculations nor bacteria-stainings (of squeezing-preparations) showed any traces of bacteria.

Histological examinations made in the remains of the hearts have given about the same results as in the mouse *J* above. No thrombs were found in these hearts. One must notice also the far advanced subcutaneous œdema, which both animals showed — a thing that also accounts for the high a. w. of the animals.

The mice *O* and *P* were killed $\frac{4}{3}$ resp. $\frac{26}{3}$ 1925 and then each of them weighed 26 gr.

Both these animals will be described together their changes being almost similar.

The average-weights of the animals were $\frac{26}{2}$ 1924 = 8,3 gr.; $\frac{3}{3}$ = 9; $\frac{17}{3}$ = 12,7; $\frac{31}{3}$ = 15,3; $\frac{14}{4}$ = 17; $\frac{28}{4}$ = 17,3; $\frac{12}{5}$ = 19,1; $\frac{20}{5}$ = 21,9; $\frac{10}{6}$ = 22; $\frac{21}{6}$ = 22,7; $\frac{7}{7}$ = 23; $\frac{21}{7}$ = 23; $\frac{4}{8}$ = 23,5; $\frac{18}{8}$ = 23,5; $\frac{1}{9}$ = 23,7; $\frac{15}{9}$ = 24,2; $\frac{29}{9}$ = 24,4; $\frac{13}{10}$ = 25,5; $\frac{20}{10}$ = 25,2; $\frac{10}{11}$ = 23,8; $\frac{24}{11}$ = 25,8; $\frac{8}{12}$ = 24,6; $\frac{22}{12}$ = 24,6; $\frac{5}{1}$ 25 = 24,9; $\frac{19}{1}$ = 24,5; $\frac{2}{2}$ = 24,3; $\frac{16}{2}$ = 24,4; $\frac{2}{3}$ = 25,4 and $\frac{4}{3}$ = 26 gr.

Both animals had a subcutaneous œdema, which was well developed in the caudal parts of the mice, but it was very small in their cranial parts.

The post-mortem examination gave no clear figures of alterations, excepting the named subcutaneous œdema and a slight pale colouring of the cardiac-muscles.

As in the preceding animals also here a transformation into connective tissue appeared, which transformation was most pronounced in the outer walls of the ventriculi and especially in the outer wall of the right ventricle. Pigment atrophy is the most usual alteration in the muscle-cells. Vacuolous and waxy degenerations appear very sparingly — hyalin degeneration is not met with.

In a few places subepicardial in the wall of the left ventricle were very small cell-infiltrations occurring, but such infiltrations are not found in the wall of the right ventricle, where the alterations of the muscle-cells are most advanced.

No thrombs could be detected in the heart.

Summing up for the series V.

During the fortnight ($^{28}/_4$ — $^{12}/_5$) immediately before the addition of the mixture of salts to the food of the animals only the mouse A showed a decreasing of its a. w., but the next fortnight after this addition all animals showed great increasing of their weights. Only two trained and four control-animals reached the age of one year. Most of the other trained animals died when about seven months of age, while the two control-animals died, when they were more than nine months old. The animals, which have died early have shown interic changes as capital causes of death — an exception is to be seen in the animal B, in which the changes in the heart may have been the capital cause of death.

Most mice (A, B, F, I, J, L, M, O, P) were suffering from a subcutaneous œdema, but it was lacking in the animals C, D, E, G, H, K and N.

In the cardiac-muscles a transformation into connective tissue occurred in all the animals. This transformation was only slightly developed in the mice C, D, E, K and N compared with the same changes in the animals A, B, F, G, H, I, J, L, M, O and P. Among the last mentioned animals the transformation was very far advanced in mouse B, but also in the mice J, L and M it was rather important. In all animals the transformation was more advanced in the muscles of the ventriculi than in those of the atria, and in the majority of the mice, namely A, B, F, G, H, I, J, L, M, O and P, the

transformation into connective tissue was most pronounced in the outer walls of the ventriculi especially in the outer wall of the right one.

Pigment atrophy and vacuolous degeneration are met with in most of the altered muscle-cells of the hearts in all the mice belonging to this series. No hyalin degenerated muscle-cells occurred, but waxy degenerating muscle-cells are sparingly met with. Simple atrophy with a multiplication of the nuclei occur in a number of cardiac muscle-cells in the mice A, B and F. Small hemorrhages were detected in the ventricular-muscles of the mouse F. Very small cell-infiltrations appear subendocardial in the mice K, N, O and P.

Thrombs were lacking in the hearts of all these animals.

Bacteriological investigations have given negative results in the mice L and M.

Series VI. This series embraces ten animals, among which five have been trained (group *a*), and the remaining five have been used as control-animals (group *b*). All these animals were born $^{14}/_3$ 1924. None of the mice reached the age of one year, but all of them died or were killed in a dying condition at the age of about six months. The mixture of salts (used by Mc COLLUM and others) was given to the animals belonging to this series first on the $^{12}/_5$ 1924. The experiments began, when the mice were twenty days old.

Group a. To this group belong mice, which are marked I^a—V^a. The animals were trained in the same way and time as above is mentioned. Regarding the degree of their alterations the animals of this group are divided into two parts, from which the one embraces the animals I^a, II^a and III^a and the other takes in the animals IV^a and V^a. While the a. w.s (taken every fortnight) of the mice show in principle the same increasings and decreasings and also they show only gradual differences, here, the average-values for these weights will be given. These values are $^{4}/_4$ 1924 = 8,76 gr.; $^{14}/_4$ = 9,84; $^{28}/_4$ = 12,78; $^{12}/_5$ = 14,78; $^{26}/_5$ = 18,8; $^{10}/_6$ = 22,4; $^{21}/_6$ = 21,4; $^{7}/_7$ = 22,4; $^{21}/_7$ = 23,6; $^{4}/_8$ = 22,5; $^{18}/_8$ = 22,5; $^{1}/_9$ = 20,6; $^{15}/_9$ = 18,2.

The mice I^a, II^a and III^a died $^{17}/_9$, $^{16}/_9$ resp. $^{26}/_8$ and then their a. w. were 16; 17,8 resp. 17,2 gr.

The mice had no subcutaneous œdema. By the post-mortem examination a yellow colouring of peritoneum, intestinum and several other organs were found. No yellow adipose tissue in the mesorchium or round the kidneys was found. In the cervico-thoracal-region subcutaneous brown adipose tissue was deep red-brown coloured.

Histological examinations of the hearts. A clear transformation into connective tissue occurred in the walls of the ventriculi, but it was not far developed. Only very few muscle-cells showed pigment atrophy, but those with albuminous and vacuolous degenerations were frequently met with. Especially in the outer wall of the right ventricle numbers of cardiac muscle-cells showing a rather early stage of sarcolysis were met with. Also muscle-cells with hyalin degenerations occurred, and such cells with waxy changes were rather usual. On several places in the atria and on a few subendocardial places in left ventriculi small heaps of polymorphs were traceable. In the lumina of the atria small thrombs in early stages of development occurred. All these thrombs nearly agreed on the whole with the appositional growing type mentioned above.

From the mice *IV^a* and *V^a* the first one died $\frac{8}{9}$ 1924 (a. w. = 15 gr.), and the second one was killed in a dying condition $\frac{17}{9}$ 1924 (a. w. = 19.7 gr.).

None of the mice had a subcutaneous œdema. The post-mortem examination showed no yellow colouring of the different organs, excepting the adrenals and the skin, no adipose tissue in mesorchium round the kidneys or in the other usual places. The brown subcutaneous adipose tissues in the cervico-thoracal regions were coloured deep red-brown.

Histological examinations of the hearts.

Especially in the walls of the ventriculi a partly rather pronounced transformation into connective tissue took place, but even in these two animals the relative addition of connective tissue was greater than that found in the other three animals of this group, it was far from being so advanced as in the animals of the series II, III or V. In fig. 27 plate 12 a drawing of a Mallory-stained cross-section through the middle of the cardiac ventriculi of the mouse *V^a* is reproduced. Also here the muscle-cells with pigment atrophy were very rare. Most frequent among the alterations taking place in the muscle-cells was sarcolysis and albuminous degeneration (trübe Schwellung). These muscle-cells appeared in greater or smaller groups; most numerous were these groups in the walls of the ventriculi and esp. in the outer wall of the right ventricle. A number of muscle-cells showed vacuo-

lous degeneration, while such cells with hyalin degeneration were very rare. In the walls of the atria several small hemorrhages were met with. The blood-contents of the atria as well as its walls showed a remarkable number of polymorphs. In the lumina of the atria some small thrombs with a clear appositional growth occur.

Group b. To this group belong mice, which are marked I^b-V^b . The average-values of the a. w.s of these animals were $4/4$ 1924 = 8,9; $14/4$ = 8,9; $28/4$ = 11,3; $12/5$ = 12,7; $20/5$ = 16,9; $10/6$ = 20,2; $21/6$ = 21,4; $7/7$ = 23,3; $21/7$ = 24,2; $4/8$ = 21,5; $18/8$ = 21,9; $1/9$ = 21,3 and $15/9$ = 17,7 gr.

The mice I^b and III^b died $4/9$ (a. w. = 19 gr.) and $12/9$ (a. w. = 15,2 gr.) 1924. At the post-mortem examination the animals, which had died during the night, showed rather far advanced putrefaction. The hearts were made up into freezing-sections, and as far as one can judge from these, their alterations were practically the same as in the mice II^b and IV^b .

The mice II^b and IV^b died $25/9$ 24, and then they weighed 18,5 resp. 18 gr.

No subcutaneous œdema was present in these animals. The subcutaneous brown adipose tissue of the cervico-thoracal region was of a normal colour, and quantity. The rather scanty yellow adipose tissue of the mesorchium was pale red-coloured on account of recurring small hemorrhages.

Histological examinations. In the cardiac muscles a transformation into connective tissue appeared. This transformation was mostly pronounced in the outer walls of the ventriculi. Everywhere in the places with addition of connective tissue numerous muscle-cells with different stages of pigment atrophy were met with. In these animals the transformation into connective tissue was more pronounced than in the preceding two animals of this group.

Besides pigment atrophy numerous examples of muscle-cells with vacuolous degeneration occurred, on the other hand there appeared a few muscle-cells with albuminous and waxy degeneration.

Also muscle-cells with simple atrophy and with an addition of nuclei were met with.

The mouse V^b was killed in a dying condition $12/9$ 1924 and its a. w. was 29,5 gr. — $1/9$ 24 its a. w. was only 21,9 gr. Exophthalmus and a subcutaneous œdema were well developed in this animal.

The post-mortem examination of this animal showed a well developed œdema in the subcutaneous connective tissue, an exu-

duction of a bloody serous fluid in the peritoneal and the pleural cavities, a pale-red colouring of the adipose tissue of the mesorchium. The brown subcutaneous adipose tissue of the cervico-thoracic region had a normal colour.

Histological examinations of the heart. A far advanced transformation into connective tissue appeared in the cardiac muscles. As usual the transformation was most pronounced in the outer walls of the ventriculi. In many places in the outer wall of the right ventricle the muscle-cells had completely disappeared, and nothing but connective tissue was left. Pigment atrophy and vacuolous degeneration were the most common causes of destruction in the muscle-cells.

In the walls of the right atrium three small thrombs with a clear interstitial growth occurred. In and around these thrombs small hemorrhages were met with.

Summing up for the series VI.

No animal belonging to this series showed a decreasing of its a. w. during the fortnight ($^{28}/_4$ — $^{12}/_5$) before it got the mixture of salts added to its food ($^{12}/_5$), but all of these mice showed a greater increasing of their weights during the time immediately after, than the time before this addition of salts. None of these animals reached the age of one year, but it was peculiar, that all the animals died or were killed in a dying condition at about six months of age. With few exceptions the alterations in the trained animals differ considerably from those of the control-animals.

A subcutaneous œdema and exophthalmus occurred only in the mouse V^b.

Icteric changes appeared in the mice I^a—V^a, but they were only of small importance in the mice IV^a and V^a. A yellow adipose tissue was lacking in mesorchium and round the kidneys of the mice I^a—V^a, and in the same places it appeared inconsiderably in the mice I^b—V^b, and it was pale-red coloured, on account of small hemorrhages. The subcutaneous brown adipose tissue of the cervico-thoracic region was scanty and the colour was deep red-brown in the mice I^a—V^a, but it was of almost normal quantity and colour in the mice I^b—V^b.

In the cardiac muscles a transformation into connective tissue occurred in all animals, and it was as usual most pronounced in the walls of the ventriculi. This transformation is in its entirety rather slight in the mice I^a, II^a and III^a, more pronounced in the mice IV^a, V^a, I^b—IV^b and very far advanced in the mouse V^b. In the mice I^a—V^a among types of alterations in the muscle-cells sarcolysis, albuminous and vacuolous degenerations were very frequently met with, while muscle-cells with pigment atrophy or hyalin degeneration appear very sparingly, on the other hand cells with waxy (or hyalinoid) degeneration are rather usual. In the cardiac muscles the animals I^b—V^b have numerous muscle-cells with pigment atrophy and plenty with vacuolous degeneration, while corresponding cells with waxy degeneration are few and others with hyalin degeneration do not occur. The animals I^b—IV^b show also many cells with simple atrophy.

Small thrombs occur in the atria of the mice I^a—V^a and V^b, but they are lacking in the other animals I^b—IV^b. Among these thrombs only those in the mouse V^b show an interstitial growth, while the thrombs of the other animals have been developing appositionally.

Some very small collections of polymorphs appear subendocardially or subepicardially in the mice I^a, II^a and III^a.

Series VII. To this series belong eleven mice (♂), none of which have been trained. The mice were born ¹⁵/₉—¹⁷/₉ 1924, and they were taken into experiment on the ⁷/₁₀ 1924.

In the minutes the animals are marked O^I—O^{XI}. The average values of the a. w. of these animals were ⁷/₁₀ 24 = 10,1 gr.; ¹³/₁₀ = 12,7; ²⁶/₁₀ = 16,3; ¹⁰/₁₁ = 15,7; ²⁴/₁₁ = 16,4; ⁸/₁₂ = 16,9; ²²/₁₂ = 15,3; ⁵/₁ 25 = 15,4 and ¹⁹/₁ = 13,6. (See further at the diagram in fig. 4!)

Already ten days after the beginning of the experiments one mouse died (O^{VI}) and the oldest one (O^{VIII}) lived 130 days.

At the post-mortem examination the typical changes found in these animals were a strong blood-injection in the superficial small vessels, a great reduction of the adipose tissue, a deep red-colouring of the brown adipose tissue and an enlargement and a red-colouring of the kidneys.

Histological examinations of the heart.

In regard to the morphological changes of the heart the animals are divided for practical purposes of description into two groups. The first of these groups embraces mice, which died at about 30—56 days of age (mice O^{IV}, O^{VI} and O^{VII}); to the second group belong animals, which died between the ages of about 65 and 130 days (mice O^I, O^{II}, O^{III}, O^V, O^{VIII}, O^X and O^{XI}).

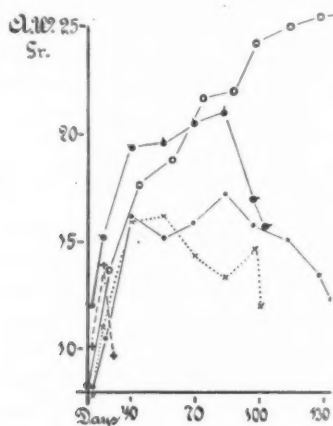


Fig. 4. Diagram showing the a. w.s of four typical mice of series VII.

- + - - - - the curve of the mouse with the shortest duration of life.
- - - - - the curve of the mouse with the highest a. w. at the beginning of the experiments.
- × ····· × the curve of the mouse with the lowest a. w. at the beginning of the experiments.
- - - - - the curve of the mouse with the longest duration of life in this series.
- - - - - curve showing the average values of a. w.s of mice, which have been fed with milk, bread, oats, lemon and the mixture of salts mentioned.

In the first group the cardiac-muscles showed muscle-cells most of which had a pronounced waxy degeneration with pycnotic nuclei. Albuminoid degeneration also appeared especially in the muscle-cells of the atria. The mouse O^{VII} had a dilation of the lumen, especially in the right atrium. The walls of this atrium were also thinned. No transformation into connective tissue occurred, no muscle-cells with pigment atrophy and no thrombs were found.

The animals of the second group showed the same alterations in their muscle-cells as those of the first group, with the additions, that here also a transformation into connective tissue as well as pigment atrophy of the muscle-cells had here occurred. This transformation was most pronounced and the pigment atrophying muscle-cells were most numerous in the oldest animals (O^{III} and O^{VIII}). As usual the transformation into connective tissue was most marked in the walls of the ventriculi and especially in the outer wall of the right ventricle. Many of these animals showed dilations of one or more of the four cavities of the heart. Neither in the hearts of these animals could any thrombs be shown.

No subcutaneous ædema occurred in the animals of this series.

The summary and the discussion of the experiments.

Among the number of series of animals which originally were only meant to constitute the materials for studying the influence of training upon post-natal development under different conditions of nutrition, only seven series are here included. One of these series has been fed with a food poor in vitamins (white bread — water — and a mixture of salts). This food formed the base-nourishment for all the other animals as well, except for the animals of the series VII, the food of which was heated to $90^{\circ} + C$ for a period of 10 days in order to destroy the existing vitamins. The series of animals II—VII also received a ration of 0,1 cc. per day of cod-liver oil. The animals in series III—VI also received some other foods, which were rich in vitamins, as lemon, yeast, eggs, cheese, butter, oats and lecithin. Further details on pages 321—323.

During the course of the experiments it gradually appeared, that the prevailing idea of the exclusively good influence of cod-liver oil upon the organism and upon post-natal development admits perhaps of some modifications. Many of the experimental animals, which received cod-liver oil, died during the experiments, and several of these animals showed, that they had been suffering from subcutaneous ædema, which changed their normal form and appearance considerably.

The combinations of nourishment, which the animals

of the seven different series had received, seem to me to make it possible for a morphological investigation to give an answer to the following questions.

1) What specific changes in the organism can be caused by cod-liver oil?

2) To what degree can other nourishment influence the development of these changes?

3) In what direction and to what degree does training affect the specific cod-liver oil influence upon the organism?

On the other hand the experiments in question do not explain whether these changes are caused by specific vitamins of cod-liver oil (A-vitamins), by poison or by other substances in this oil — e. g. the effect of fat.

The basal-food is the mixture of salts and white bread (water), which has been baked from fine-ground wheat flour, common salt, yeast and water. On page 264, FUNK (8) has written (the statement is founded upon the investigations of OSEKI), that white bread baked from fine-ground white flour and water lacks vitamins. On the other hand SHERMAN and SMITH (15) put forward, that white bread (water) include B-vitamins, but they have doubts about the presence of A-vitamins. From the investigations of HARTWELLS (9) and others it is evident, that the amount of B-vitamins in the yeast is not destroyed by baking. Neither should the rising of the bread cause a destroying of the B-vitamine factors, which are given to the bread by the yeast (v. WENDT).

According to v. WENDT in baking the temperature of an oven exceeds 200° (C), but in the innermost parts of the bread it does not exceed 100 degrees (C). As the cavities of the dough are filled with carbon anhydride, which is produced during its rising, and not with oxygen, an oxidation in the inner parts of the bread cannot be taken into consideration. As a matter of fact one can state, however, that by ventilation white bread, if it lies in thermostate at a temperature of 90° (C) during 10 days, will be transformed into a condition, in which the bread will not have at all the same good influence upon the organism as the same bread not heated in

this way. Probably this long heating process has transformed some substances (call them vitamines or anything else) into a form with less good qualities than they had before. There is also some oxygen included in the hollows of the baked bread as distinguished from that of the rising dough, and we therefore perhaps can think of oxidation as the means of destruction. Theoretically there ought thus to be greater possibilities of destroying B-factors and eventually other existing factors through the heating of bread than through the heating of rising dough. Some others of my experiments¹, which I will only mention here in passing, have, however, shown that the feeding of white mice with this white bread (heated to 90° C for a period of 10 days), to which has been added a suitable quantity of yeast, mixed with water, has not had nearly such a good influence upon the post-natal development of the animals as by feeding with ordinary (not heated as above) white bread. (The animals of these experiments usually died after such a feeding between the ages of a fortnight and two months.) From these experiments it seems to be clear, that by the heating process in question, substances important for the organism, other than those produced in the bread by the yeast are likewise destroyed. That these substances are also so-called growth-factors my experiments make probable. White mice, which have been fed with white bread (baked with water *not* milk) and water, have lived for a year or more, especially if they were trained. (AGDUHR 2).

The quantity of cod-liver oil (0,1 cc. per animal per day), which has been added to the food in the groups of mice II—VII, may be considered as a large ration. I myself have not found out the specific minimum quantity of cod-liver oil, which must be added to food, free from A-vitamines, in order to produce a normal curve of growth in white mice. Neither have I been able to find any statement pertaining to this subject in literature. For fowls (young hens) DUNN writes, that

¹ In another connection these experiments will be more carefully described.

it will be enough to add 0,25—0,5 % cod-liver oil to an otherwise sufficient food supply »ausreichende Nahrung», which is deficient in antirachitic substances and those soluble in fat, in order to prevent rachitis in hens kept in captivity.

According to HOLMES (10 and 11) a daily addition of 1 mg. cod-liver oil is sufficient for procuring a good growth in rats, which are fed with a food free from A-vitamines. Presuming that mice under similar circumstances need proportionally as much cod-liver oil calculated per unity of the bodyweight the dose for mice would be considerably smaller than for rats. As approximate divisional numbers for arriving at the value of the a. w. of a mouse from those of a rat, one can make use of 3 (at the age of 1 month), 3,5 (at the age of 2 months), 6 (at the age of 3 months), 8 (at the age of 4—6 months) and after that 10. If one takes the average-number 7 or, for the sake of simplicity 5, the white mice would have their necessary quantity of A-vitamines supplied by a dose of only 0,2 mg. cod-liver oil. If the suppositions made above are correct the mice have also received about 500 times as much cod-liver oil as the minimum quantity of A-vitamine — required — or in one single day's dose would have been sufficient to supply the A-vitamine-necessary for a mouse for more than one year. Furthermore supposing that a child also had need of A-vitamines in the same proportions as a rat, and if the rat, which received 1 mg. per day, weighs 125 gr., a child of 20 kg. could need 0,16 gr. cod-liver oil in order to get its full sufficiency of A-vitamines supplied. If on the other hand a child receives cod-liver oil in proportion to that given the white mice above (0,1 cc.) (we take 25 gr. as the average weight for the mice) then the daily dose would be 80 cc. or about 73 gr. per day. The usual dose of cod-liver oil for men and animals does, however, not reach either of these extremes — from 0,008 to 3,6 gr. per kg. bodyweight. In every case the above stated reasons show clearly how large a daily dose of 0,1 cc. cod-liver oil for a white mouse really is.

The animals in series III, which also had a supply of lemon juice *ad libitum* (see above!), can be said to have ob-

tained a nourishment rich in vitamins, while lemon juice is regarded as having a large proportion of C- and B-vitamins. Series of white mice (not definitely considered in this paper), which have been given the same food as the mice of the series III with the exception of cod-liver oil, which did not form part of their food ration, have also shown a good post-natal growth.

From the point of view of vitamins and growthfactors it is a better and more liberally compounded mixture of different foods, which the animals of the series IV—VI have received. As above mentioned the animals, however, could as a matter of fact eat of the food (with the exception of cod-liver oil) as much as they desired. With this it was intended to escape a one-sidedness in the feeding of the animals with other nourishment than that of cod-liver oil. If this result has been reached it is difficult to say.

The extra addition of salts to the food and its influence upon the growth of the animals.

Some experiments, which are not included here in this description showed, that mice, which have been fed with white bread (water) and water, especially if they were not trained, got a limp skeleton. A determining of the quantity of the inorganic substances of the skeleton of these animals also gave values which were very low. Also the animals, which received the food mentioned with an addition of cod-liver oil, were proved to have benefited considerably from an extra addition of salts to the food. Thus after studying the literature appertaining to this subject I determined to try the mixture of salts, used by Mc COLLUM and many others. This mixture is composed of 0,118 gr. Iron citrate; 0,173 gr. NaCl; 0,266 gr. MgSO_4 (anhydrous); 0,347 gr. $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$; 0,954 gr. K_2HPO_4 ; 0,540 gr. $\text{CaH}_4(\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$; 1,3 gr. Calcium lactate. The salt is dissolved in water, with which the bread for the mice is moistened. After rather careful calculations this mixture of salts has formed part of the food to about 1,9 %. In regard to the significance of the salt-mixture my results

in the same direction as those of Mc COLLUM, SIMOND, STEENBOCK and others, namely that this mixture of salts has a good influence upon the post-natal development of animals, which received a portion of unsatisfactory food. STEENBOCK maintained a good growth in rats by an addition of 3,7 % of the saltmixture mentioned to a food, which was composed of 11,3 % kasein, 5 % butter-fat and 80 % rye.

The curves in fig. 1 show the post-natal growth in mice (σ and φ), which have been fed on only white bread (water) and water, but which have had addition of salt-mixture to this food. This addition was given at different times, namely for the mice (σ and φ), which were born on the $1/4$ 1924, when they reached the age of 42 days; to the males, which were born on the $12/11$ 23, it was first given, when they were 180 days old. It must be pointed out, that all these animals have been trained. In this connection it may be mentioned, that white mice belonging to other experimental groups, which have been fed with white bread (water) without the addition of the salt mixture and which have not been subject to training, have died at about the age of two months and weighed between 6—12 gr. Fig. 1 also shows a couple of other results, which are repeated in other experiments among the animals grown under similar conditions and not fed with a fully satisfactory food-ration. One of the results is that the females did not reach as high a. w. as the males (this result is also reached in series of mice, which have received a fully satisfactory supply of food). The other result is, that at an early stage an addition of this salt-mixture to the food will give a higher a. w. than if the mixture is first added at a later stage.

The influence of training upon post-natal development.

Though this problem will be more exhaustively treated in another connection I here will only refer to the influence, the training has had upon the experimental animals discussed in this paper.

Among the experimental animals, which have been fed with white bread (water) with the addition of the salt-mixture mentioned, the training has had a good influence upon the post-natal development and growth in a. w., which is also alluded to above. As a rule the untrained animals have died during the end of the second or the beginning of the third months of their existence. On the other hand the trained animals show a rather acute curve of growth during the 150 days before the addition of the salt-mixture. This curve becomes, however, still more acute after this addition, but soon it becomes almost horizontal. The real cause of this good influence of training upon the organism I will try to fully explain in another connection.

On animals, in which cod-liver oil has formed one of the ingredients of the food, training has had a decidedly disadvantageous influence upon the growth and the duration of life. See further in fig. 3!

At first sight these results appear rather plausible, even if they are not without any further substantial evidence. Supposing that the cod-liver oil contains a poison for the organism, it is probable that this poison will be more completely absorbed or made better use of, when the animal is made to work harder the poison does a comparatively greater amount of damage to the different tissues of the organs. On the other hand one can also easily conceive the idea, that a food relatively poor in vitamins can give the organism greater quantities of vital substances by being consumed in larger quantities as a result of increased work. But perhaps the results mentioned can be otherwise explained?

Changes in the experimental animals.

The observations made in living animals.

The symptoms showed by the mice during their life have varied considerably in the different series of animals. The trained animals of the series I have had most vitality

and were most normal in their appearance, while the untrained animals in the same series towards the end of the experimental-time proved very weak especially in their hindlegs. Up to now the investigations can not give any other explanations of these observed disturbances than the number of red blood-corpuscles, which was abnormally low in the untrained mice. In the animals of the series II, III and V the occurrence of subcutaneous ædema was very common. See figs. 5—7! In some animals this subcutaneous ædema was so widespread, that the body-weight of the animals increased sometimes more than twice as much as the average normal weight. In the series VI and VII the animals showed no subcutaneous ædema, but the animals died so early, that the organic changes which gradually cause the genesis of this ædema had not yet had time to become sufficiently great. The same also applies in the case of the animals in series two, which died immediately before, or after the addition of the salt-mixture to the food.

During the time of the morphological investigations new feeding-experiments with white mice have been made. These experiments have been arranged as above for the mice of group b of series II with the exception of a few differences, viz:

- 1) the mixture of salts was added to the food at the beginning of the experiments;
- 2) the feeding of the mice was carried out with greater accuracy and the animals were kept in different cages in order to insure, that every mouse actually received the intended food. The fixed quantities of cod-liver oil are given per os.

In all these animals (20), when they were between 8 or 9 months old, there appeared subcutaneous ædema. This ædema is as a rule followed by exophthalmus. Also after the subcutaneous ædema has become rather pronounced the animals show a remarkable vitality.

No clear subcutaneous ædema could be found in the series IV. It is also worth noticing, how low the a. w. of all the animals belonging to this series is in spite of the all round good feeding the mice received.

From the results of the experiments with the animals of the series II (see also Fig. 3) one would in all probability suppose, that white mice, which received only the food, which the animals of the above-named series received at the beginning of the experiments (i. e. white bread — water — cod-liver oil and water) would increase in weight during about the first 120 days of their life and afterwards decrease in a. w. rather quickly and usually die before the genesis of a subcutaneous œdema, but on the other hand if at the beginning the animals received the above named mixture of salts added to their food, these animals would have a longer duration of life and as a rule get subcutaneous œdema before their death. Through special control-investigations these suppositions are now also fully confirmed. Still another supposition can be made from the fig. 3, namely that, if white mice receive the food, which has been given to the mice of the series II during the first part of their experimental time (about 150 days), the training has an unfavourable influence upon the growth-curve of the animals, and it will only hasten their death. This supposition, however, I have not yet tried to get confirmed from special experiments, but they agree with results from other series of experimental animals, where cod-liver oil has formed part of the diet.

The low height of the growth-curve and the early death of the animals of series VI — at the age of six months — are in all probability caused by other factors than by those in cod-liver oil. While special investigations have shown, that infection can be excluded, other substances included in the food probably are the causes of the results mentioned. When we compare the food of the animals in the series VI with what has been given to the animals of the series V — here the animals showed in the main the same changes as the animals of the series II — it appears, that the differences are, that the mice of the former (VI) have got lecithin, while those of the latter (V) have received eggs. The lecithin used is made of hen's eggs, and it is given to the animals in the above mentioned doses and mixed in water with yeast and lemon juice, which substances the animals could eat ad libitum.

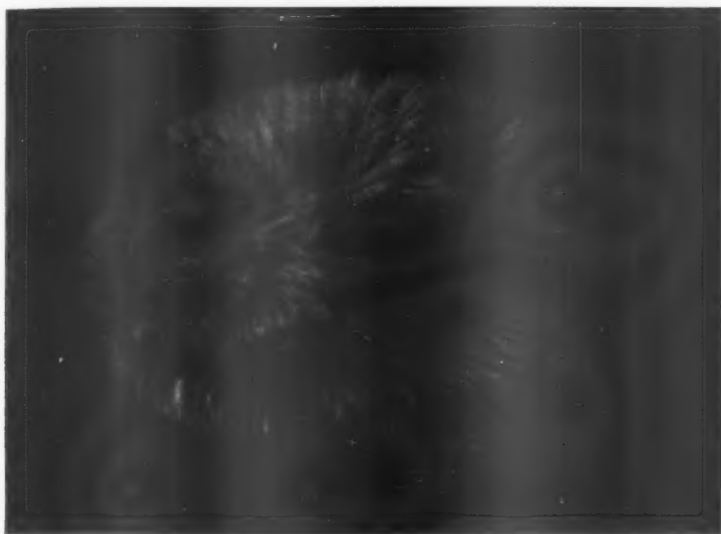


Fig. 5. White mouse no. 6. Series II. Group b. Full size. The mouse is photographed from the dorsal side, and it shows a considerable subcutaneous edema, which is spread over the whole animal.

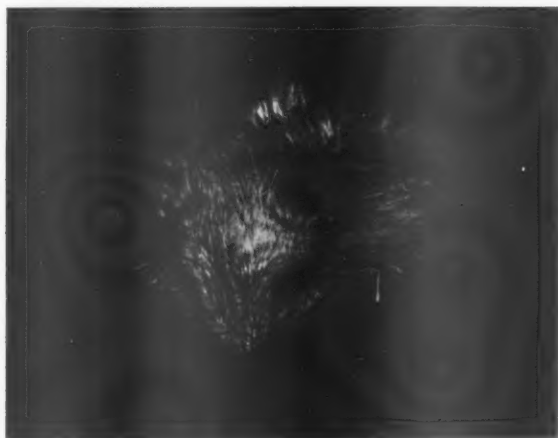


Fig. 6. The same mouse as in fig. 5, photographed from the cranial end. Full size. Some days before the photograph was taken, the animal showed a pronounced exophthalmus; now, however, this does not appear evidently on account of the important subcutaneous edema of the head.



Fig. 7. White mouse No. 7. Series II. Group a. Full size. The mouse is seen from the ventral side. As appears, the animal shows a rather pronounced subcutaneous edema, which is spread almost over the whole mouse; only metatarsal, metacarpal and digital regions lack this edema.

Under these conditions it seems to me to be probable, that it is just the lecithin, which was taken in relatively large quantities, or the difference between eggs and lecithin, which has caused the divergence in the results of the animals in the series V and VI.

The curves of abs. weights for the animals of the series VII are interesting. During the first 20 days of the experiments the abs. weights of the animals in this series followed (excepting a couple of animals which died early) in the main the weight-curves of the animals, which had received bread, milk etc. (see the figs. 4 and 2!) and then they deviated sharply from the curve of the average weights of these latter animals. It is also interesting to notice, that this sharp cessation of growth is to be found in the majority of the animals at the same time, although the animals showed great difference in their a. w. at the beginning of the experiments (see fig. 4!). If one compares the curves of the animals of the series VII in fig. 4 with the dotted curve in fig. 2, the importance for the normal development of the animals of the substances, which are included in white bread and, which substances have been damaged through the heating of the bread for a period of 10 days to 90° C., will be obvious. It is further interesting to notice, that the animal, which reached the longest duration of life in this series, was just the one, which had the lowest a. w. at the beginning of the experiments.

Finally in this connection attention must also be paid to the fact, that no mice, which belonged to these series of experiments, have reached as high weights (mice with subcutaneous œdema are of course excluded) as the animals which were fed with a food composed of whole milk, bread, oats, lemon, water and the mixture of salts mentioned (see also fig. 2!).

Observations at the post-mortem examinations.

Although in this publication only the changes in the heart will be more closely discussed, I will here give a little more

comprehensive survey of the changes, which were discovered during the post-mortem examination.

In the animals of the series I no macroscopical changes could be pointed out; the same is also broadly speaking the case in the animals of the series IV. The results were quite the reverse in the animals of the other series.

All the animals of the series II had rather pronounced macroscopical changes. All animals did not show the same sort of changes, but broadly speaking they can be divided into two different groups. One special group of changes was shown by animals, which died before the addition of the salt-mixture to the food, and the other group was shown by the remaining mice. Among these changes may be mentioned subcutaneous œdema, deep dark-red colouring of the brown adipose tissue as well as a pale rose-colouring of the yellow one, a partly pale-grey colouring of the cross-striated voluntary and involuntary muscles. In several mice belonging to this series light yellow parts were visible in the heart; many animals also showed dilations of the lumina of the cardiac ventriculi. Numerous small spherical corpuscles no larger than a pin's head appeared in the pancreas of two mice of this series. The lungs were partially edematous or atelectatic in most of the mice. Animals (see under part I of the summing up of this series), which died so early, that the saltmixture had not had any influence upon the organism, usually showed a yellow colouring of the peritoneum, the intestines and some other organs. Hemorrhagic enteritis was met with in a few mice. In some trained animals the ribs were white coloured (necrosis) in their proximal and distal parts. The kidneys were often abnormally large and deep red in colour; not infrequently the adrenals had a gray-yellow colour. Several of the animals, which died at an early stage of the experiments (see part I in summing up) were very thin, and a yellow adipose tissue in the mesorchium or around the kidneys could not be pointed out macroscopically. In some animals a bloody serous fluid occurred in the pleural, pericardial and peritoneal cavities.

With the exception of two animals, where the macroscopical changes of the organs reminded me of those changes in the animals of series II, the mice of series III did not show any especially distinct macroscopical alterations.

In the mice of the series V some pale colouring was noticeable in special parts of the cardiac muscles as well as in the voluntary ones; also subcutaneous œdema, exophthalmus, a considerable reduction of the yellow adipose tissue and a deep brown-red colouring of the brown one occurred. In some animals a yellow colouring of the intestines and of the peritoneum appeared. Some examples of a dilation of the lumina of the cardiac ventricles were met with.

In animals belonging to series VI the yellow adipose tissue had either wholly disappeared or if present it was rose-coloured. Rather interesting to notice was the brown adipose tissue, which was quite normal in quantity and colour in the untrained animals, but in the trained ones was reduced in quantity and in consequence of this was red-brown in colour. Examples of subcutaneous œdema occurred. The cardiac and the skeleton muscles showed some pale-coloured parts. In some trained mice the parietal peritoneum and some organs were a little yellowish. Also a bloody serous fluid was found in the peritoneal and pleural cavities.

An almost complete disappearance of the yellow adipose tissue as well as a deep red-colouring of the brown adipose tissue is met with throughout in the mice of series VII.

From this summary it must be clear, that the macroscopical changes, found at the post-mortem examination, were most pronounced in the animals of the series II, V and VI, and not so evident in series I and IV. The mice of the series III and VII had these changes comparatively little marked macroscopically. Concerning specially the macroscopical changes of the heart (excepting dilations of the lumina of the ventriculi), there are, firstly, some places, especially in the outer walls of the ventriculi, in which occurs pale colouring of the cardiac muscles, and secondly, some rather white parts, which show through translucent places of the walls. These rather white

parts of the hearts are met with in some animals of series II, while the pale-colouring mentioned appeared clearly in most animals of the series II, III, V and VI.

The morphological changes of the heart.

Firstly there will be given a survey of the morphological changes of the heart in the experimental animals described above, where partly on account of bacteriological investigations, and partly on account of other circumstances infections as causes can be excluded.

Series I. The cardiac muscle-cells showed a very few and solitary examples of vacuolous and waxy degeneration as well as simple atrophy. A semblance of a relative increasing of the connective tissue could be traced in places, where simple atrophy appeared. No pigment atrophy and no thrombs were present. The thickness of the walls of the ventriculi and atria were not diminished, neither were the lumina of the heart dilated in these mice. The fig. 21 plate 7 shows an average value of these conditions in the cardiac ventriculi of mice appertaining to series I.

Series II. The changes of the heart in animals, belonging to this series, were very pronounced and still more important in the mice, which through the addition of the salt-mixture to the food had had their life lengthened (part II). The animals, which died before or directly after the addition of the salt-mixture (part I) showed numerous examples of cardiac muscle-cells with pigment atrophy and with vacuolous degeneration, while examples of albuminous, hyalin and waxy degenerating muscle-cells were sparingly encountered. On places with pigment atrophy there occurred a relative increasing of the connective tissue — also a transformation into connective tissue — and at the same time the walls of the heart were thinned. Small hemorrhages were met with. No thrombs were found in the heart of these animals.

In the mice, which had a longer duration of life through the addition of the salt-mixture mentioned (part II), all the alterations appeared, which were shown in the nearest preced-

ing animals, but especially pigment atrophy, transformation into connective tissue, thinning of the walls and dilations of the lumina of the ventriculi were much more pronounced. Also in the sections from the hearts of some of these animals numerous brown-yellow coloured pigment-crystals were met with. The pigment atrophy as well as the transformation into connective tissue was most common in the muscles of the ventriculi, where it was as a rule most pronounced in the outer walls and especially in the outer wall of the right ventricle; here also the gradual thinning of these walls was most advanced.

In all these animals (part II) thrombs appeared, which more or less diminished the lumina of the ventriculi and of the atria.

Series III. The animals belonging to this series had no traces of thrombs in the heart, but the other occurring changes agree in point of principle with those of the nearest preceding animals, though they were not so far advanced. It may be specially noticed, that the yellow granula of the muscle-cells, which undergo pigment atrophy, were much paler than those of the corresponding cells in the remaining animals, that here also occur examples of muscle-cells with simple atrophy and also small and limited infiltrations of lymphocytes.

Series IV. In most animals of this series (all except three) numbers of examples of pigment atrophy and vacuolous degeneration as well as a small number of examples of waxy and albuminous degeneration of the cardiac muscle-cells were met with. As usual the transformation into connective tissue, caused by the disappearing of the muscle-cells through pigment atrophy, was most pronounced in the outer walls of the ventriculi and especially so in the outer wall of the right ventricle.

It is remarkable, that three mice belonging to this series did not show any cardiac muscle-cells with pigment atrophy. Also the transformation into connective tissue was here inconsiderable and it was caused by the few muscle-cells which showed simple atrophy. In these animals the heart also showed

examples of muscle-cells with vacuolous, albuminous and waxy degeneration. Also a few small cellinfiltrations occurred especially subendocardially. Some examples of dilations of the atrial and the ventricular lumina were met with in these three animals.

Series V. All animals classed in this series showed numbers of examples of pigment atrophy with accompanying transformation into connective tissue. These changes were most advanced in the outer walls of the ventriculi and especially in the outer wall of the right one. Also vacuolous degeneration in the muscle-cells was rather common. The examples of muscle-cells with simple atrophy and waxy degeneration were rather scarce. Minute cell-infiltrations and small hemorrhages were met with. Thrombs were lacking.

Series VI. In this series a remarkable thing happened, the morphological changes of the heart showed rather important differences in the trained and in the untrained animals.

The trained mice (I^a — V^a) had only a few examples of muscle-cells with pigment atrophy but numbers of such cells with sarcolysis, albuminous, waxy and vacuolous degenerations. Also there occurred some examples of small limited infiltrations of polymorphs. Small thrombs with an appositional development were found in the atria in all these animals.

The untrained mice (I^b — V^b) hade numbers of muscle-cells with pigment atrophy and many such cells with vacuolous degeneration. Examples of waxy degenerating muscle-cells were occasionally met with, but hyalin degeneration did not occur. The muscle-cells of the heart also showed many examples of simple atrophy. Only one (V^b) of these animals had thrombs in the heart. These were found in one of the atria, and they indicate an interstitial development.

Series VII. Concerning the different kinds of changes appearing in the heart, the mice in this series can be divided into two groups. The animals, which died at an age of up to 56 days, showed no examples of pigment atrophy, no transformation into connective tissue and no thrombs, but on the contrary examples of waxy dageneration were very

numerous; also albuminous degeneration occurred. Here a thinning of the walls of the ventriculi as well as a dilation of their lumina could be detected.

The animals, which died at an age of between 66 and 130 days, also had pigment atrophy, and a transformation into connective tissue could be discerned. In the oldest animals this transformation into connective tissue was most pronounced in the outer wall of the right ventricle. No traces of thrombs were met with.

Simple atrophy in cardiac muscle-cells, often accompanied by a multiplication of the nuclei, appeared seldom in all experimental-animals, with the exception of the untrained mice of series VI, where it was rather frequent. While simple atrophy was present as usual in the animals of series I, which did not have cod-liver oil added to their food, as was the case with most mice, which received such an addition, the cod-liver oil can not be considered as having caused or promoted this form of destruction in the cardiac muscle-cells.

Pigment atrophy. Among the animals in question (the mice of the series II—VII), which had cod-liver oil added to their food, pigment atrophy was a very common form of destruction of the cardiac muscle-cells. The mice of the series I, which did not have any cod-liver oil added to their food (composed of white bread—water—water and a mixture of salts) showed no signs of pigment atrophy in the cardiac muscles. This pigment atrophy usually appeared distinctly after the mice had received cod-liver oil for two to three months, but it could not be seen in animals, which died still earlier (series VII). In the animals of the same groups of feeding we find a somewhat unequal power of resistance against the substances which cause the genesis of this pigment atrophy. Animals, which received a better (more all-round food in composition and richer in vitamins) basal food (series IV) have shown a greater power of resistance against these substances than those which received a food poor (one-sided composition and relatively deficient in vitamins) as the basal food (series II). The fact, however, which is indicated above, that pigment atrophy is

wholly absent in three animals of the series IV need not necessarily depend upon these animals having had a specially great resisting power, since I was imprudent enough to let all animals of this series live and be fed together in the same cage. It is thus possible that these three animals have evaded eating their ration of the cod-liver oil and in return the others have taken a larger quantity than was intended.

Naturally the question arises whether the training accelerates or retards the genesis and the development of pigment atrophy. Concerning most series of mice, this question is rather difficult to answer exactly, while in general the differences are not so great that individual variations can be quite excluded. From my investigated preparations, however, I have the definite impression, that pigment atrophy is usually more pronounced in the trained animals. With regard to this matter, the results from the animals of the series VI are, however, particularly interesting. These results show very clearly a precisely opposite condition. Here the cardiac muscle-cells with pigment atrophy were only sparingly met with in the trained animals but very numerous in the untrained ones. In the trained animals of this series on the other hand so many more examples of cardiac muscle-cells with sarcolysis occurred. If the diet of the mice in this series (VI) is compared with that of the preceding series (V) it appears that the diet has been the same, with the exception that the mice of series V have had eggs added to their food while those of the series VI have received lecithin. In other respects all the animals have lived under fully equal conditions and as infection as cause for the changes in question is excluded one has hardly anything left but to ascribe the cause for these peculiar discoveries to the effect of lecithin. It is worthy of notice, that all the mice, which received lecithin with their food, also died early as has been related above.

The pigment atrophy has shown a certain localization. Usually this atrophy has occurred only in the muscles of the ventriculi and in relatively few cases could it be distinguishable in the muscles of the atria. In the muscles of the ven-

triculi the greatest numbers of muscle-cells with pigment atrophy are as a rule found in the outer walls and especially in the outer walls of the right ventricle. Here the greatest number of these muscle-cells are found to be subepicardial.

Now if these results concerning the localization of the pigment atrophy are compared with the fact that in many cases large impediments of the passage of the stream of blood through the atria (thrombs) and lungs (edema of lungs or atelectasis) have been present, we find that localization also indicates, that a function relatively increased promotes the genesis and development of the pigment atrophy by the influence of codliver oil upon the organism.

The pigment atrophy in the animals here described clearly effects the destruction of multitudes of muscle-cells of the heart. In the sections one sees all stages of such forms of destruction. The yellow granules of the muscle-cells have the usual arrangement at the ends of and around the nuclei. The yellow colouring of these granules were remarkably pale in the animals of the series III. The reaction to staining of these yellow granules as well as the corresponding granules in other mice, which have got cod-liver oil, do not agree with those of lipofuscin (Borst), which is mentioned as found in the yellow granules in the usual form of brown atrophy. The yellow granules in the pigment atrophying cardiac muscle-cells of the animals, which are described in this paper, I have never fully succeeded in staining with sudan III, in spite of the fact that I have varied the time of staining and its intensity considerably. Once the freezing sections from one of the hearts in question were staining with sudan III for three days at a temperature of $37^{\circ} + C$, but without results. On the other hand these granules were easily stained with Nileblue-sulphate — only fixed materials have been investigated in this connection. With fat-extracting fluids—such as alcoholus absolutus, æther, chloroform etc.—I have not been fortunate with the results in removing from these yellow granules substances, which were stained blue with Nileblue-sulphate, though the extraction was carried out at 10μ freezing sections during up to three days

at a temperature of $37^{\circ} + C$. It is just possible that at the fixation of these organs an impermeable membrane resisting fat-extracting fluids is formed around the yellow granules. Besides Nileblue-sulphate the granules also can be stained with M. HEIDENHAIN's iron-alum hæmatoxylin (intense black) (see fig. 26 plate 11), with MALLORY's stain for connective tissue (yellow green), GIEMSA's stain for blood (green) etc. The granules, however, retain their yellow colour in the unstained sections as well as in sections stained with hæmatoxylin (ERLICH's acid) and eosin. *From the remarks with regards to the foregoing experiments one can conclude, that this pigment atrophy is caused directly or indirectly through the influence of cod-liver oil being added to the food.*

Sarcolysis. In the trained animals of series VI cardiac muscle-cells undergoing sarcolysis are rather common. Examples of this form of alteration are most numerous in the outer walls of the ventriculi and especially in that of the right ventricle. In this way changed cardiac muscle-cells usually appear in small groups. By the different staining methods employed muscle-cells with this form of alteration are much lighter than normal ones. At an early stage of development of the sarcolysis the cardiac muscle-cells are seen to be clearly increased in thickness. Several different stages of development of sarcolysis appear. Among these stages I will mention those in which a rather large number of thinly lying myofibrills occur, and others where hardly a single myofibrill but only the sarcolem remains.

Vacuolous degeneration appeared also in some of the cardiac muscle-cells in the mice of series I, which were fed only with the basal food. These cells, however, were so scarce that they could not possibly have any detrimental influence upon the function of the heart. All the mice, which received cod-liver oil, have examples of this form of degeneration which are more common than in the animals of series I. Numerous examples of vacuolous degeneration appear in the animals of the series II, IV, V and VI. This seems also to indicate, that the addition of cod-liver oil to the food increases the condi-

tions of an appearing vacuolous degeneration in the cardiac muscle-cells. The relatively rare appearance of this form of degeneration in the animals of the series III may be accounted for because the lemon juice in comparison with the cod-liver oil had a quite opposite influence in this respect, the animals of the series III received cod-liver oil and lemon juice added to the basal food, while e. g. the mice of the series II had only cod-liver oil added to the corresponding food. That, on the other hand, the form of degeneration in question does not appear more frequently in the animals of the series VII depends in my opinion upon on these mice dying at such an early stages of their existence that this form of degeneration had not had time to arrive to the usual development.

Albuminous degeneration in the cardiac muscle-cells were almost totally lacking in the animals of the series I, but it appeared in the animals of all the other series. The frequency of albuminous degeneration in cardiac muscle-cells is rather rare with the exception of the trained animals of series VI, where, as is indicated above, cardiac muscle-cells with this form of degeneration are rather common. These albuminous degenerating muscle-cells have appeared in the muscles of the ventriculi and in those of the atria as well, but a regular localization could not be determined.

Hyalin degeneration. To this rather indeterminable or less distinguishable limited form of degeneration I have assigned only such cardiac muscle-cells with a hyalin appearance, where an incipient decomposition was present. Examples of hyalin degeneration of this character is almost quite absent in the animals of the series I, IV, V and VII and in the untrained mice of the series VI. In all the remaining mice, also in those of the series II and in the trained mice of the series VI, very few examples of this degeneration in cardiac muscle-cells were met with. These usually appeared in the muscles of the ventriculi.

Waxy (or hyalinoid) degeneration. Under this term I have placed one rather usually reappearing form of alterations in cardiac muscle-cells of these animals. These muscle-cells have

compact and usually some pycnotic nuclei. Their protoplasm has a hyalin appearance, but I never found any trace of the breaking up of these cells. The protoplasm of these muscle-cells takes on the staining more readily and intensely than is customary. By eosin it is stained deep red and in van GIESON's stain it takes on a colouring ranging from a deep yellow to deep orange colour. With MALLORY's stain for connective tissue the waxy (hyalinoid) degenerated muscle-cells become deep orange to fuchsinred. It appears also that these muscle-cells in regard to their staining derivate from such changed muscle-cells as are usually placed under the term: »hyalin degeneration», and on account of these reasons I have put them under the heading »waxy (or hyalinoid) degeneration».

Muscle-cells with this form of degeneration appear but seldom in the animals of the series I, II, III, IV, V and in the untrained mice of the series VI, while they reoccur very often in the animals of the series VII and in the trained mice of series VI.

Examples of waxy (hyalinoid) degenerated muscle-cells appear more usually in the muscles of the ventriculi than in those of the atria. The localization of these degenerated cells was not clear, even if they appeared more often subendocardially than elsewhere.

From what is stated above it may be clearly understood, that the cod-liver oil in the food cannot have caused to any degree worth mentioning the genesis of this form of degeneration.

Hemorrhages in the cardiac muscles have appeared only in some of the mice in the series II, III, IV, V and VI. These hemorrhages have been trifling and unimportant. They have been usual in the thrombs of the mice in series II. It seems to me that the presence of cod-liver oil in the food is the probable cause for these hemorrhages, especially as they appeared only in the mice, where cod-liver oil caused the changes, which were more pronounced. It also seems to me easily conceivable that the substances, which are given to the organism through cod-liver oil and which can cause such great

changes *inter alia* in the muscle-cells of the heart, can also gradually cause the alterations of the capillaries in the cardiac muscles, which alterations cause the genesis of the hemorrhages.

Pigment-crystals appear scattered and in rather large numbers in different organs and also in the muscles of the heart from some of the mice in series II, which on account of the addition of salts to the food (part II in the summing up) had their duration of life prolonged considerably. These pigment-crystals are lengthened and almost needle-shaped. The crystals often lie grouped in star-formations. They have a brown-yellow colour, but there is of course no question of precipitate of mercuric salts or anything of that kind. On the other hand I did not succeed in getting an evident reaction of bilirubin from these crystals.

The mice of the series II, which died before or immediately after the addition of salts to the food (part I in the summing up), showed among some symptoms of icterus *inter alia* a yellow colouring of the parietal peritoneum and different organs of the abdominal cavity but none of these pigment-crystals in the tissues. In the older mice mentioned above, on the other hand, there did not appear any yellow colouring but instead many scattered pigment-crystals (usually in star-formations) occurred. This may be interpreted as meaning a slight and rather slowly increasing icterus.

Infiltrations with cells occur in occasional cases in the mice of the series III, IV, V and in the trained animals in series VI. These infiltrations have been somewhat unimportant, decidedly and sharply limited, and have been formed of lymphocytes of polymorphs. The infiltrations usually have been located as subendocardial. Nothing can be definitely stated as to infection being the cause of these infiltrations but, in all probability they come from toxic causes.

Thrombs. By this term I mean to indicate peculiar formations appearing in the heart which in their structure do not agree with what is usually implied by this term. The morphology and the development of these formations

are described more fully above, on different places — pages 336—350. These thrombs have occurred only in the older animals in series II and in all trained and in only one of the untrained mice of series VI. Concerning the development, of these thrombs three different types are shown, namely one interstitial, an other appositional and lastly a combination of both these forms of development. They have appeared in every part of the heart but more commonly they are to be met with in the atria, where in many cases they have appeared frequently and in different stages of development. These formations have constituted real impediments for the circulation of blood.

The generation of these thrombs are in my opinion caused by the addition of cod-liver oil to a basal diet, which is relatively poor in vitamins and moreover has a one-sided composition. Repeated control-experiments have been arranged in accordance with the experiments in series II and they also constantly give these thromb-formations in the heart. As a matter of fact the thrombs not appearing in the other experimental animals, excepting those of series VI, may perhaps be interpreted as indicating, that the increased quantity of B- and C- etc. -factors, which these animals received, have been able to prevent the genesis of these thrombs. On the other hand the occurrence of thrombs in some of the mice in series VI seems to me hardly possible to explain in any other way but by *the disadvantageous influence of the lecithin*, which in this series was added to the food of the mice. This influence has also affected the animals in many other respects. From the morphological results, however, it is clear, that the lecithin could not wholly retard the preventing influence upon the genesis of the thrombs in question, which lemon juice and yeast evidently have, for they were not discernible in four of the ten animals, which belong to this series, and, in the other six mice, where thrombs were present, they never become as numerous or as large as in the mice of series II. The possibilities are, however, not quite out of the question that these last-mentioned conditions have their more correct solution in the fact, that the mice of series VI died at about the age of

6 months, and it is quite likely, that the thrombs in these animals would have become as numerous and as large as in series II, if the animals had lived as long.

A transformation into connective tissue appears wherever the above mentioned forms of atrophy occur in the cardiac muscle-cells. Thus it is visible in all experimental animals except those mice of series VII, which died in the earliest stages. This transformation is least pronounced in the mice of series I and here one can distinguish solitary muscle-cells, which undergo simple atrophy and disappear, while the connective tissue remains. It is therefore only a relative increasing of the connective tissue, on these solitary, scattered, small places. Most pronounced in these animals is the transformation into connective tissue, which appears at the same time as the spreading of the pigment atrophy. Cardiac muscle-cells undergoing pigment atrophy shrink gradually up to nothing, but the collagen parts of the muscle-cells possibly do not disappear but instead form parts of the connective tissue. I have, however, not been able to find quite conclusive proofs of what is left of the collagene parts of the muscle-cells, but many observations in my sections may lead one to imagine, that it really is so. Also the inter-cellular connective tissue remains. An increasing of this tissue caused through proliferation I never found, but of course it does not quite exclude the possibility of its occurrence. But if present this proliferation must be very small, and the transformation into connective tissue is at least in the main only relative and caused through a disappearance of the muscle-cells. This circumstance is also shown by the fact, that the thickness of the walls diminish proportionally through the vanishing of the muscle-cells. Finally the muscle-cells can disappear so completely that in large areas not a single one remains, and by this means the transformation is complete. From the above we see that there are many examples of such complete transformations especially in the outer wall of the right ventricle. Concerning the localization for the remaining transformations into

connective tissue it agrees completely with what has been said above about the localization for the different forms of atrophy but especially for that of pigment atrophy.

What specific changes in the heart are caused by the consumption of cod-liver oil?

With the support of the preceding description one may be able to answer this principal question. The most specific change may be the here described form of pigment atrophy and in consequence of this atrophy the consequently following transformation into connective tissue. The pigment atrophy appears practically in all animals receiving the usual quantities of cod-liver oil in spite of the all-round composition of and in vitamine rich basal diet the animals of some series were fed with, but this atrophy was totally absent in the mice, which had not any cod-liver oil added to their food.

Cardiac muscle-cells with vacuolous degeneration occur very rarely in the series I, but in series II and in several other series of mice, which have had cod-liver oil added to their food this form of degeneration was very frequently met with, one also can conclude, that this oil has caused a great increase in the number of vacuolous degenerating cardiac muscle-cells appearing in these mice.

The appearance of albuminous and hyalin degeneration in cardiac muscle-cells seems also to some extent to be caused by the cod-liver oil. Also hemorrhages, minute cell-infiltrations, accumulations of pigment-crystals in different tissues as well as the peculiar formations, which here are named thrombs, can be regarded as arising through the influence of cod-liver oil under in other respects for their genesis appropriate composition from the basal diet. On the other hand the waxy (hyalinoid) degeneration of the cardiac muscle-cells seems more to be caused through the absence of the factors, which are destroyed by the heating of the white bread (water) than through the influence of cod-liver oil. Cardiac muscle-cells with this form of degeneration were namely very numerous in the animals of series VII, which besides having cod-liver

oil received a basal diet consisting of white-bread, which was heated to $90^{\circ} + C$ for 10 days: but on the other hand muscle-cells with this form of degeneration were rather seldom met with in hearts of mice in the other series, and also in series I, where feeding with cod-liver oil was not followed out.

The genesis and the development of the subcutaneous œdema and of the exophthalmus described above can also be attributed to the conditions of the hearts, their pigment atrophying muscle-cells and their transformation into connective tissue. The œdema may also closely depend upon the organic diseases of the hearts (weakness of the heart).

Thinking over the results of these experiments I should not be surprised if in reality cod-liver oil, given to children during a relatively long period, laid the morphological foundation and was the direct cause of coming heart-diseases.

What components of the cod-liver oil can be proved to be the factors, which have caused the changes above described?

The parts of my investigations with which I intend to answer this question are not yet fully completed and on account of that, the question can not be definitively replied to; so I shall only allude in passing to the direction the results seem to be taking.

The investigations are planned with the intent of answering this question, and it is obvious, that one can think of many possibilities for injurious influences. The first that comes uppermost is perhaps to think of a specific influence of the fat of the cod-liver oil, too large a quantity of vitamine-factors (vitamineous) or else perhaps that the cod-liver oil embraces specific poisons, which can cause these changes.

Without entering into a discussion of the possibilities for one or the other of these substances as causes for the changes, I will in this connection only refer in passing to some results reached. Experiments, which intended to prove that special poisonous substances (fat or any other substances) in the cod-liver oil could have been the causes for the alterations above

described, have already given some evident results. I have succeeded in my attempts to separate from the cod-liver oil substances, which proved to be very poisonous for the organism after removing or neutralizing of the solvent. As an example it may be mentioned, that from 200 cc. cod-liver oil extracted substances of this kind have, after neutralization of the extracting fluid, been amply sufficient to kill five white mice in good health within a day. The cardiac muscle-cells of these mice, which died so quickly how peculiar morphological changes among other things also acute waxy (hyalinoid) degenerations.

A great numbers of solvents have been tried. And it seems to me to be very interesting, that after using some of these I have been successfull in purifying cod-liver oil, which seems to be almost quite free from poisonous substances without having lost any of its good qualities at least as far as I am up to the present able to judge. With such cod-liver oil, from which poisons have been removed in daily doses of up to 0,5 cc. added to the usual basal diet mice have been fed for more than 6 months (the majority of these mice are still subjects for experiments) without discovering the least change either morphologically or in other ways. During almost the same period other animals (rat, calf, cat) have been given varying large doses (to cat 5 cc. and to calf from 60 up to 180 cc. daily) of this purified cod-liver oil without any disturbing effects either clinically or morphologically, while the corresponding animals, which had received not specially treated cod-liver oil in equally large quantities, showed pronounced clinical and morphological changes. As far as I can judge of the results reached up till now such purified cod-liver oil has from the vitamine point of view at least as beneficial influence upon, among other things, the growth of the organism as the unpurified or usual oleum jecoris Aselli.

Are white mice susceptible to the injurious influence of cod-liver oil?

Taking for granted the rather usual idea that cod-liver oil has an exceedingly good influence upon the organism and comparing it with the descriptions above of the changes, which

appeared in the heart of the mice after an addition of this oil to the food, one naturally puts this question.

Investigations, which are going on, have, however, already shown that at least cats, dogs and calves are more sensitive to the poisonous influences of cod-liver oil upon the organism than mice are. In spite of having received much smaller doses of cod-liver oil, calculated per kg. body-weight, for a relatively short period — the experiments in question had been going on about five months — these animals proved to have not only clinical but also morphological changes in other organs as well as of the heart. In some animals the changes appeared very early, and in others they were more retarded, but as far as I can now judge, the question above can be answered negatively, though these experiments are not yet completed and only a few of the experimental animals are investigated morphologically. A complete analysis of the unequal susceptibility of different kinds of animals to certain poisonous substance may, however, be possible only if an equal quantity per unity bodyweight is given to the animals in question and these are fed with equally good basal food.

Dosing with cod-liver oil.

It is very possible, not to say probable, that if the dose of cod-liver oil, which the experimental animals receive, is reduced to the smallest quantity, which is absolutely necessary for giving the animals a sufficient dose of A- and other in the cod-liver oil included important factors, the reducing of the dose has also most probably lessened the changes, which the cod-liver oil in the usual dose has effected in the organism. Investigations which are intended to answer questions on that subject are still being carried on, but the results of these investigations have not yet been fully justified. It must, however, appear clearly from what is said above, that cod-liver oil (*oleum jecoris Aselli*) is not at all a harmless medicine to use for therapeutic purposes. And consequently there may be very good reason to be on the safe side in dosing with *oleum jecoris Aselli* as well as by taking into account the length of

time, the oil can be given. This is important moreover because the organic changes, which are caused by the cod-liver oil in the organism, to a large extent may be overlooked on account of the greater vigour and rather more lively temperament of the animals, which is often shown after cod-liver oil has been added to their food. Also mice, which had become considerably œdematous on account of the influence of the cod-liver oil, were as a rule rather lively.

As an example of the injurious effect of cod-liver oil in small quantities the following may be stated. In a series of mice, where the experiments are still going on, two mice have been killed and investigated morphologically after having been the object of experiments during seven months. In this series the basal diet is the same as in series II, but the dose of cod-liver oil has been only 0,02 gr. per day per animal. The cod-liver oil is given per os.

Post-mortem examination. The superficial vessels were strongly injected with blood. The apical lobi of the lungs were edematous. The heart seemed to have the right ventricle dilated and the outer wall of this ventricle thinned. The adipose tissue, the brown as well as the yellow one, was very well developed and normally coloured. Several skeleton-muscles seemed partly transparent — especially, it may be mentioned that long parts of the ventral branches of the segmental nerves could be clearly seen through the inner lumbar-muscles.

Microscopical examinations of the heart. A clear dilation of the lumen of the right ventricle was met with. On the whole the changes of the cardiac muscle-cells were rather small. They were most pronounced in the distal half of the outer wall of the right ventricle and in the proximal half of the outer wall of the left ventricle. In these spots one saw on the right ventricle the outer wall clearly thinned and examples of muscle-cells undergoing vacuolous, albuminous degeneration and sarcolysis; on the outer wall of the left ventricle muscle-cells with vacuolous and albuminous degeneration appeared rather frequently. Examples of pigment atrophying cardiac muscle-cells I was not able to distinguish

but muscle-cells with simple atrophy occurred. A transformation into connective tissue was evident, but not especially pronounced. Comparing these alterations with those in mice of series I the effect of cod-liver oil in the doses employed is clearly seen.

Series of experiments still going on form parts of investigations concerning the influence upon the organism of different quantities of cod-liver oil. Up till now only mice and dogs have been the objects of these experiments. *The best result obtained hitherto I reached by a dosing of 0,1 cc. cod-liver oil per day per kg. body-weight.*

In a following paper I intend to give a more detailed account of the results of these and many other series of experiments, which are being carried out in order to try to answer questions arising out of the problems connected with the use of cod-liver oil.

In this connection I would like to thank a friend of mine, Dr. Med. FOLKE HENSCHEN, Professor of pathological anatomy at Karolinska Institutet in Stockholm, who has given me some pathologic-anatomical hints considered in this paper.

Conclusions.

Several important organic changes have been caused in white mice by the addition of 0,1 cc. per day per animal of cod-liver oil (oleum jecoris) to their basal diet. Among these changes, occur atrophies, degenerations, necrosis and hemorrhages. But even much smaller doses of this cod-liver oil (0,02 gr.) have caused organic changes in white mice.

The occurrence and the intensity of these changes are greatly influenced by the composition of the basal diet. A basal diet less valuable from the point of view of vitamins and of nourishment increases the intensity of the morphological alterations and the number of different organs, in which these changes appear.

The heart is one of the most important of the organs, in

Tabular view of the changes respecting

Series	The animals are marked	Age months	Abs. weight Gr.	Trained	Untrained	Dilations of the cardiac cavities	Pale colouring of the cardiac muscles	Thinning of the cardiac walls	Simple atrophy	Pigment atrophy	Vacuolous degeneration	Waxy (or hyaline) degeneration	Hyaline degeneration	Albuminous degeneration
I	1, 2, 3 . . .	12	24.5	1	—	—	—	—	(+)	—	(+)	(+)	—	+
	1, 2, 3 . . .	12	22	1	—	—	—	—	(+)	—	(+)	(+)	—	+
II	1—3, (9, 10)	6	16.5	1	+ { l. + (r) a. + (v) }	+	+	+	(+)	++(+) v.	++(+) v.	(+)	+	+
	4—8	7—12	31	1	++ r. v.	++	+	+	(+)	++++	++++	(+)	—	(+)
	4, 7—(10)	6	17.6	1	(+) { l. + r. v. }	++	+	+	—	++(+) v.	++(+) v.	(+)	+	+
	1—3, 5, 6	7—12	40	1	++ + l. + r. v.	++ +	+	+	—	++++	++++	(+)	+	+
III	BIX	3	23	1	—	+	+	+	++	+++	++	—	+	—
	BI, BH, BV	12	24	1	++ v.	+	+	+	+	+++	++	(+)	+	—
	BIV, BVI, BXII	11	24	1	++ v.	+	+	+	—	+++	++	(+)	+	—
IV	3, 4, 10	13	22	1	++	—	++	++	++	—	++	+	+	—
	8, 9	14	21	1	—	—	+	+	—	+	+	+	—	—
	1, 5—7	14	23	1	++	—	++	—	+++	++	++	+	—	—
	2	10	27	1	+++	+	+++	—	+++	+++	+++	+	—	—
V	G, H.	10	23	1	++	++	+++	+	+++	+++	+++	(+)	—	—
	C, D, E (F).	7 (12)	16 (26)	1	++ v. v.	—	++	+	++	++(+) v.	++(+) v.	—	—	—
	A, (B).	12 (7)	26 (42)	1	++ (+) v. v.	+	+++	+	+++	+++	+++	(+)	—	—
	K, N	9	23	1	+	—	+	—	+++	++	++	+	—	—
	O, P	12	26	1	+	+	+++	—	+++	+	(+)	—	—	—
	I, J, (L, M)	12	33	1	++ (+)	+	+++	—	+++	+++	+++	(+)	—	—
VI	Ia—IIIa	6	16.8	1	(+)	—	(+)	—	+	+++	++	+	+	+
	IVa, Va	6	17.5	1	(+)	—	+	+	+	++	+	+	+	+
	Ib—IVb	6	17.7	1	+	(+)	++	(+)	+++	+++	+++	(+)	—	(+)
	Vb	6	29.5	1	++	+	++++	—	++++	++++	++++	(+)	—	—
VII	OIV, OVI, OVII	1—1 1/2	11	1	+	—	—	—	—	—	—	+++	—	—
	OI—OIII, OV, OVII—OXI	2—4 1/2	13.4	1	+	—	+	—	++	+	+	+++	—	—

Only average values are regarded in this view.

— Without remarks; ((+)) is lacking; (+) occur very sparingly; + occur sparingly; ++ occur in a middle quantity; +++ occur in a large quantity; ++++ occur in a very large quantity. r. = right; a. = atrium; v. = ventriculus; o. w. = outer wall; l, r. etc. = especially (marked) altered. If on one and the same line the same mark is repeated, it refers to the animal, the mark for which is likewise put in brackets. See an example on the second line under series I above! An average age of about 7 months. Macroscopically all these mice had normally coloured cardiac muscles. Microscopically, however, occurred numerous (+++) in mouse (F), but were met with in only a middle quantity (++) in the cardiac muscles of the mice C, D and E, etc.

which serious morphological changes are effected by continued doses of cod-liver oil extended over a long period. Here in the cardiac muscle-cells there usually appear changes such as pigment atrophy, sarcolysis, vacuolous, albuminous and waxy (hyalinoid) degeneration. Multitudes of muscle-cells are destroyed and disappear, while the connective tissue often remains, in consequence of which an increasing transformation into connective tissue of the cardiac muscles arises. The transformation into connective tissue is much more pronounced in the muscles of the ventriculi than in those of the atria. The transformation in question is most pronounced in the outer walls of the ventriculi especially in that of the right ventriculus. When the changes are farther advanced small hemorrhages also usually appear in the cardiac-muscles.

By such a composition of the basal food as the animals in the series II or VI received, the cod-liver oil in the quantities used caused a development of excrescences in the heart here named thrombs. The thrombs have developed either quite sub-endocardially and interstitially, usually in connection with a fibrinoid degeneration of muscle-cells, or else have arisen appositionally probably after a preceding injury in the endocardium. Thrombs also appear, having a combined interstitial and appositional development. These thrombs are most common in the atria but may also be met with in the ventriculi. Not infrequently many of these thrombs appear in the same cavity, attaining dimensions which may even considerably impeded the coursing of the blood.

In connection with the greater changes in the heart edema of lungs, subcutaneous edema and exophthalmus likewise usually appear.

Animals receiving the same basal food and belonging to the same series have proved to vary greatly in susceptibility to the noxious influences of cod-liver oil upon their organism.

As far as my investigations show up to the present white mice have a greater power of resistance to the disadvantageous effects of cod-liver oil than e. g. the cat, dog and calf.

Animals receiving an inferior base-food have clearly had

their postembryonic development promoted through an addition of the salt-mixture to the food. Such animals also had a greater power of resistance against the disadvantageous effects of the cod-liver oil.

Training has had a decidedly advantageous influence on the post-embryonic development of control-animals (series I), which were fed only with the basal food. On the other hand in animals, which have received cod-liver oil, training has had a rather unfavourable effect upon the duration of their life and their post-embryonic development.

The morphological figure of the organic changes caused through cod-liver oil indicates pure toxic causes.

Separate investigations, intending to make clear which of the constituent parts of the cod-liver oil may be designated as most probable the direct cause of the alteration in question, point to the presence of poisonous substances (It may be organic bases, special kinds of fat or something else) in the codliver oil.

In a concentrated form these poisonous substances seem to have a destructive effect upon the organism.

As far as the experiments up to date show, oleum jecoris purified in a certain way from these substances seems to have lost its poisonous effect upon the organism, at the same time as the vitamine-effect of the purified oil seems to be at least as beneficial as in oleum jecoris.

Supplement.

After the above paper was written my attention was attracted by a statement made by MELLANBY, which is very interesting in this connection. From an article which was published in the British medic. Journ., May 24, 1924. MELLANBY writes among other things: *»Care must be taken in giving cod-liver oil, as both children and adults can be easily upset when the doses are too large. I seldom give more than two drachms thrice daily to any patient. Larger doses may be well*

taken by some adults, but even so they will sometimes develop tachycardia and cardiac discomfort.»

While one drachma is 3,891 gr., the daily quantity of cod-liver oil MELLANBY applies to children and adults is 23,346 gr. or 25,293 cc. This dose is not, in my opinion, small, especially as it also seems to be given to children. From what is stated above, it will be seen that I have experimentally caused pronounced changes, which are clearly proved morphologically and clinically, in the hearts of dogs, cats, calves and some other animals by doses of cod-liver oil, which are considerably smaller, calculated per unity body-weight, than those of MELLANBY, if we assume that the children referred to as receiving the dose in question, did not weigh more than 20 kilo. From the beginning the relatively small doses of cod-liver oil, which I gave to the animals in question, never caused cardiac disturbances or discomforts, which could be proved clinically, such changes having only arisen gradually. The lively temperament and the anything but unhealthy appearance shown by the animals during the greater part of the time, during which they received their doses of cod-liver oil, may be the cause of attention being diverted from the development of organic changes.

Some time after the publication of my notice: »Cod-liver oil under certain conditions a poison for the organism» an article by L. SLASVOLD was published in the »Norsk Veterinærtidsskrift», it dealt with »tranforgiftninger hos kalver» (Cod-liver oil-poisoning in calves). In this communication S. gives an account of some deaths in calves, which occurred in Norway, where there was reason to suspect this oil of being the cause. As a rule only small doses of the oil were given — about 30 gr. per day per animal.

In reading this notice I could not be absolutely certain as to the kind of oil used — It is called »den vanlige gule förtran», but whether whale-oil, seal-oil, cod-liver oil or some other sort of oil is thereby meant I could not definitely ascertain. From SLASVOLD's description, however, it seems to be clear that the oil employed was not purified oleum jecoris, which

has been the object of my investigations. From this we also conclude, that it is purposeless to make a direct comparison between my results and the observations arrived at by SLAGS-VOLD. I will, however, draw attention to some of his observations, which have a certain interest in this connection. SLAGS-VOLD's description is founded firstly, on macroscopical observations made at the post-mortem examination of calves, which were supposed to have died from the effects of this oil, secondly, on a feeding-experiment with a calf, and thirdly on POULSSON's feeding-experiment with this oil on sixteen smaller rodents. It may be mentioned that in some of the calves were found discolourations interpreted as degenerations in cardiac and in some skeleton muscles, suffusions in some of the serous cavities and so on. These alterations also coincide with some of those I have observed in my experimental animals. But by the description it is clear, that these injuries have come about after a shorter time of feeding and by using much smaller doses than in my experiments. Moreover everything points to the fact that the oil, which was used in Norway, was much more poisonous than oleum jecoris. Under these circumstances, therefore, the feeding-experiments of POULSSON are interesting. P. writes: »Vi har nu undersøkt 3 forskellige sorter veterinærtran. To traner prøvedes i doser paa 1 og 2 mg. daglig hos 4 grupper, ialt 16 dyr (smaa gnavere). Selv 1 mg. fremkaldte vekst og alle dyr trivedes godt. For at komme paa det rene med en eventuel giftig virkning, prøvedes tran nr. 186 paa 4 dyr i en dose av 20 mg. pro die. De 3 dyr vokset sterkt, det 4de dyr var alt i sidste uke av den forbedende periode sykt, og kom sig ikke under tranbehandling. Dette sees jevnlig, naar dyrene i den vitaminfrie forberedelseperiode er sterkt medtagne og kan, naar samtlige de andre dyr vokser, ikke lægges tranen tillast.» (Up to the present time we have investigated three different kinds of veterinary cod-liver oil. Two different oils were tried in doses of 1 and 2 mg. daily on four groups, altogether 16 animals (small rodents). Even 1 mg. caused growth and all animals progressed favourably. In order to find out a possibly exist-

ing poisonous effect the oil no. 186 was tried on 4 animals in a dose of 20 mg. per day. Three animals grew vigorously, but the fourth animal became ill during the last week of the preparatory period and did not recover during the treatment with the oil in question. The animals were all rather run down in the preparatory period, but as three animals became quite healthy again, the condition of the fourth animal cannot be attributed to the cod-liver oil in question.) It appears that Poulsson has not observed any poisonous effects from the oil used for his experimental animals. It is not clear, what species of animals was employed, but if Poulsson by small rodents means mice or rats the dose 20 mg. is relatively larger than that made use of for calves. This seems to indicate the same condition as I found in using *oleum jecoris*, namely, that mice and rats are less sensitive to the influence of the poisonous substances in cod-liver oil than are calves. On the other hand Poulsson's experiments with small rodents have not shown the poisonous effects of the oil employed, in my opinion it depends either upon the feeding-experiments not having been carried on for a sufficiently long period or else on morphological investigations not having been made. As already stated in my above description, microscopical investigations were able to disclose the fact, that small rodents (mice) may suffer from considerable changes caused by cod-liver oil, although these animals had shown no alterations in life, and not even post-mortem examinations had been able clearly to prove any such changes. These animals also showed a good growth.

In this connection I may mention that in a couple of mice, taken from experiments, which are still going on, the heart showed many evident alterations in spite of these experimental-animals only having had 20 mg. cod-liver oil (*oleum jecoris Aselli*) per day per animal added to their food during about six months.

Explanation of figures.

Plate I.

Figure 1. A microphotograph showing a horizontal-section through the atrium in the mouse no. 8 (group *a*) of series II.

Here one sees many thrombs, which obturate the largest part of the lumen of the atrium. At *a* a hemorrhage occurs.

Magnified 28 diameters.

- » 2. Microphotograph. The area between the two parallel white lines in figure 1 is here magnified about 150 diameters. Here one sees a clearly formed fibrous structure of a rather small thromb, which has developed quite subendocardially. Among the fibres numbers of destroyed nuclei from muscle-cells, white blood-corpuscles etc. occur.
- » 3. Microphotograph from the area at *a* in fig. 1. The figure shows a hemorrhage at one end of a thromb.
Magnified 330 diameters.

Plate 2.

Figure 4. A microphotograph showing a cross-section through the right atrium of the mouse no. 7 (group *a*) of series II.

Here two large and some small thrombs appear.

Magnified 24 diameters.

- » 5. Microphotograph of the area between the two parallel white lines in the larger thromb of figure 4.
Here may be discerned the fibrous structure of the lighter peripheric zone and nuclei in destruction in the central darker part of the thromb.
Magnified 210 diameters.
- » 6. Microphotograph of the area between the two parallel lines in the smaller thromb of figure 4.
Among other things are here seen remainders of degenerating muscle-cells, granulous masses rich in fibrin and nuclei in more or less advanced destruction.
Magnified 600 diameters.

Plates 3, 4 and 5.

Figures 7—18 are microphotographs from different cuts of a thromb in early development. Magnified 380 diameters.

The thromb is connected with a musculus transversus cordis immediately under the cardiac base in mouse no. 1 (group *b*) of

series II. Fig. 7 shows a cut through m. transv. cord. directly distal from the thromb. Fig. 8 is taken from a cut lying 40 μ proximal from the preceding one.

Figs. 9 and 10 show sections from cuts made in succession without interval. These cuts follow immediately above the section photographed in fig. 8.

Fig. 11 shows a section of this thromb in a section (which comes) 30 μ proximal from what is represented in fig. 10. Between the sections represented in figs. 11 and 12 we have a section 10 μ in thickness, this latter section is repeated between those of figs. 13 and 14 as well as between the sections represented in figs. 14 and 15.

Figs. 15—18 belong to sections following immediately after each other.

In all figures belonging to this thromb *a* points out parts rich in fibrin and especially figures 9—14 *a* show fibrinoid degenerating cardiac muscle-cells. In the same figures *b* indicates a zone consisting chiefly of polymorphs enveloped in a substance rich in fibrin.

Plate 6.

Figure 19. Shows a microphotograph of a cross-section of the cardiac ventriculi in mouse no. 4 (group *a*) of series II. Magnified 37 diameters.

Between the two parallel dark lines close to the lumen of the left ventricle one sees a dark area, which is a cross-section of a thromb in an early stage of development. In

- 20. (microphotograph) this thromb is magnified 385 diameters. Here may be clearly seen many cardiac muscle-cells in the inner part of the thromb, and also many fibres deeply stained according to WEIGERT's method for staining of fibrin.

Plate 7.

Figure 21. Section of the cardiac ventriculi in an untrained mouse of series I. Magnified 35 diameters.

This section stained after MALLORY's method for the staining of connective tissue. In order to make its appearance clear at the low magnifying power employed the blue-stained connective tissue is drawn a little firmer than it appears in reality.

Plate 8.

- 22. Cross-section from cardiac muscle-cells of a mouse in series VII. In the figure may be seen four orange-coloured muscle-cells showing waxy (or hyalinoid) degeneration. The nuclei of these muscle-cells are pycnotic.

Magnified about 2000 diameters.

Figure 23. Section of cardiac muscle-cells from a mouse in series VII.

The rather sharply limited orange-coloured areas are parts of cardiac muscle-cells undergoing waxy (or hyalinoid) degeneration. The remaining nuclei of these parts are pycnotic.

Magnified about 2000 diameters.

Plate 9.

Figure 24. A drawing from a cross-section in the middle of the cardiac ventriculi of the mouse no. 5 (group *b*) of series II.

The section is stained after MALLORY's method for staining of connective tissue. From the figure there appears rather pronounced transformation into connective tissue especially in the outer wall of the right ventricle.

Magnified 35 diameters.

Plate 10.

Figure 25. Here is a part of the cross-section of musc. transv. cordis, appearing in the lumen of the right ventricle, figure 22 plate 7, magnified 1000 diameters. One here sees muscle-cells in different stages of vacuolous degeneration and pigment atrophy. Most of the muscle-cells have disappeared, while the connective tissue remains.

Plate 11.

Figure 26. A drawing from a part of the outer wall of the right ventricle in mouse no. 2 (group *b*) of series II. Magnified 1025 diameters. The section is stained with iron-alum hematoxylin and eosin. The figure shows connective tissue surrounding cardiac muscle cells in different stages of pigment atrophy. All muscle-cells in the part of the wall reproduced in this figure show this atrophy.

Plate 12.

Figure 27. This drawing shows a section through the middle of the cardiac ventriculi in mouse V^a (group *a*) of series VI. Magnified 35 diameters.

Here we see a rather small but clear transformation into connective tissue. The transformation shows a tendency to a localization similar to that in figure 24.

List of Literature.

1. AGDUHR, ERIK: Studien über die postembryonale Entwicklung der Neuronen und die Verteilung der Neuriten in den Wurzeln der Spinalnerven. *Journ. f. Psychol. u. Neurologie.* Bd. 25. Erg. Heft. 2. 1920.
2. —: Postfödal utveckling, träning och vitaminer. *Svensk Vet. tidskr.* 1924.
3. —: Torsklevertran under vissa betingelser — ett gift för organismen. *Svensk veter.-tidskr.* Maj 1925.
4. BERG, RAGNAR: Die Vitamine. Leipzig 1922.
5. BORST, M.: Pathologische Histologie. Leipzig 1922.
6. DUNN, L. C.: Die Wirkung von Lebertran in verschiedenen Mengen und Formen auf das Wachstum jünger Hühner. (*Journ. Biol. Chem.* 61. 129—136. 1924. Storrs., Landw. Vers. Stat.)
7. V. EULER, H.: Vitaminer. Stockholm 1924.
8. FUNK, CASIMIR: The Vitamines. (Translation by Dubin.) 1922.
9. HARTWELL, G. A.: *Biochem. Journ.* 18, 1924.
10. HOLMES, ARTHUR D.: Untersuchungen über die Vitaminwirksamkeit von Lebertranen. IV. Bis zu welchem Grade ist eine quantitative Bestimmung von Vitamin A möglich? *Journ. Metabol. Rec.* 3. 583—588. 1923. Boston. (III. *Journ. Metabol. Rec.* 2. 361; C. 1923. III 82.)
11. —: Untersuchungen über die Vitaminwirksamkeit von Lebertranen. VI. Die Wirkung der Lagerung der Leber auf die Vitamin A-Wirksamkeit des Lebertrans. (*Ind. and Engin. Chem.* 16. 295—297. Boston.) (IV. *Vergl. Journ. Metabol. Res.* 3. 583; C. 1924. I. 1429.)
12. MELLANBY, EDW.: Deficiency diseases, with special reference to rickets. *British Med. Journ.* Maj 24, 1924.
13. OSEKI, S.: Untersuchungen über qualitativ unzureichende Ernährung. *Bioch. Zeitschr.* 65, 158, 1914.
14. SCHMORL, G.: Die pathologisch-histologischen Untersuchungsmethoden. Leipzig 1922.
15. SHERMAN, H. C. and SMIDT, S. L.: The Vitamines. New York 1922.
16. SLAGSVOLD, L.: Tranforgiftninger hos kalver. *Norsk Veter. tidskrift*, Juni 1925.
17. STEENBOCK, H., KENT, HAZEL, E. and GROSS, E. G.: The dietary qualities of barley. *Journ. Biol. Chem.* 35, 61, 1918.
18. V. WENDT, GEORG: Vitaminer hälsa och liv. Stockholm 1924.

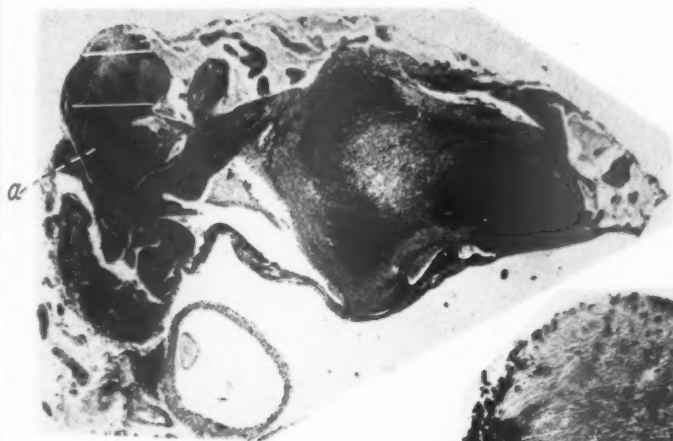


Fig. 1.
(Magnific. 28:1.)

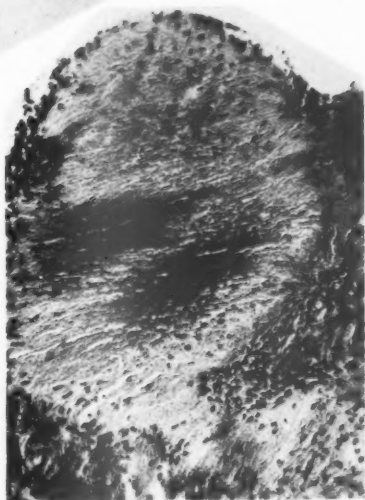


Fig. 2. (Magnific. 150:1.) The section
between the white lines fig. 1.

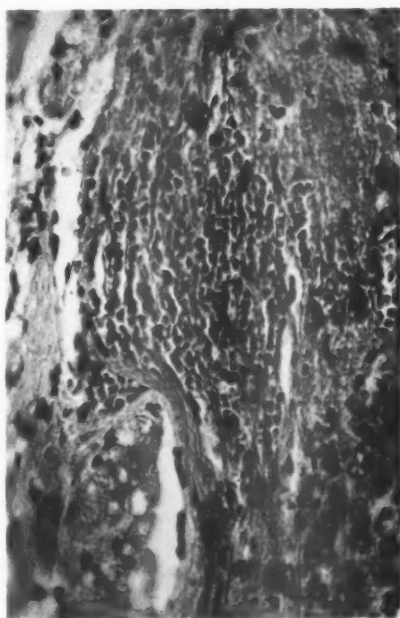


Fig. 3. (Magnific. 330:1; a fig. 1.)

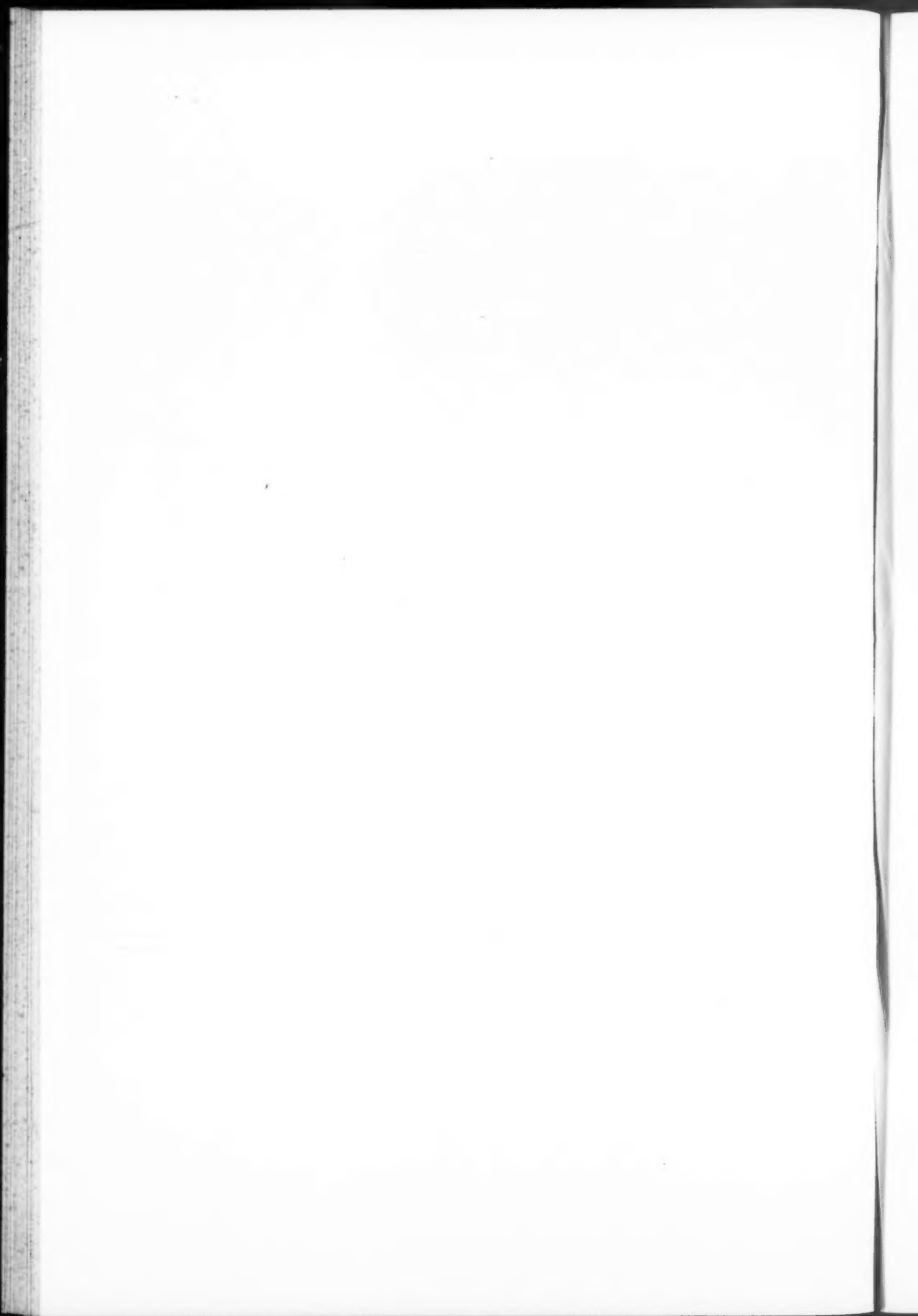




Fig. 4. (Magnific. 24:1.)

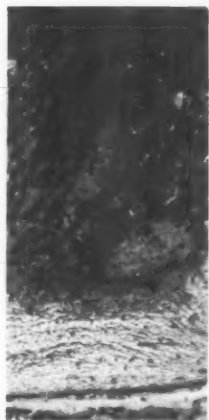


Fig. 5. (Magnific. 210:1.)
The scanty section between
the white lines fig. 4.

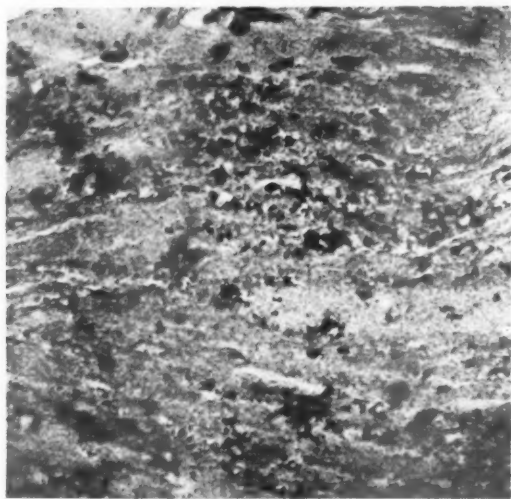
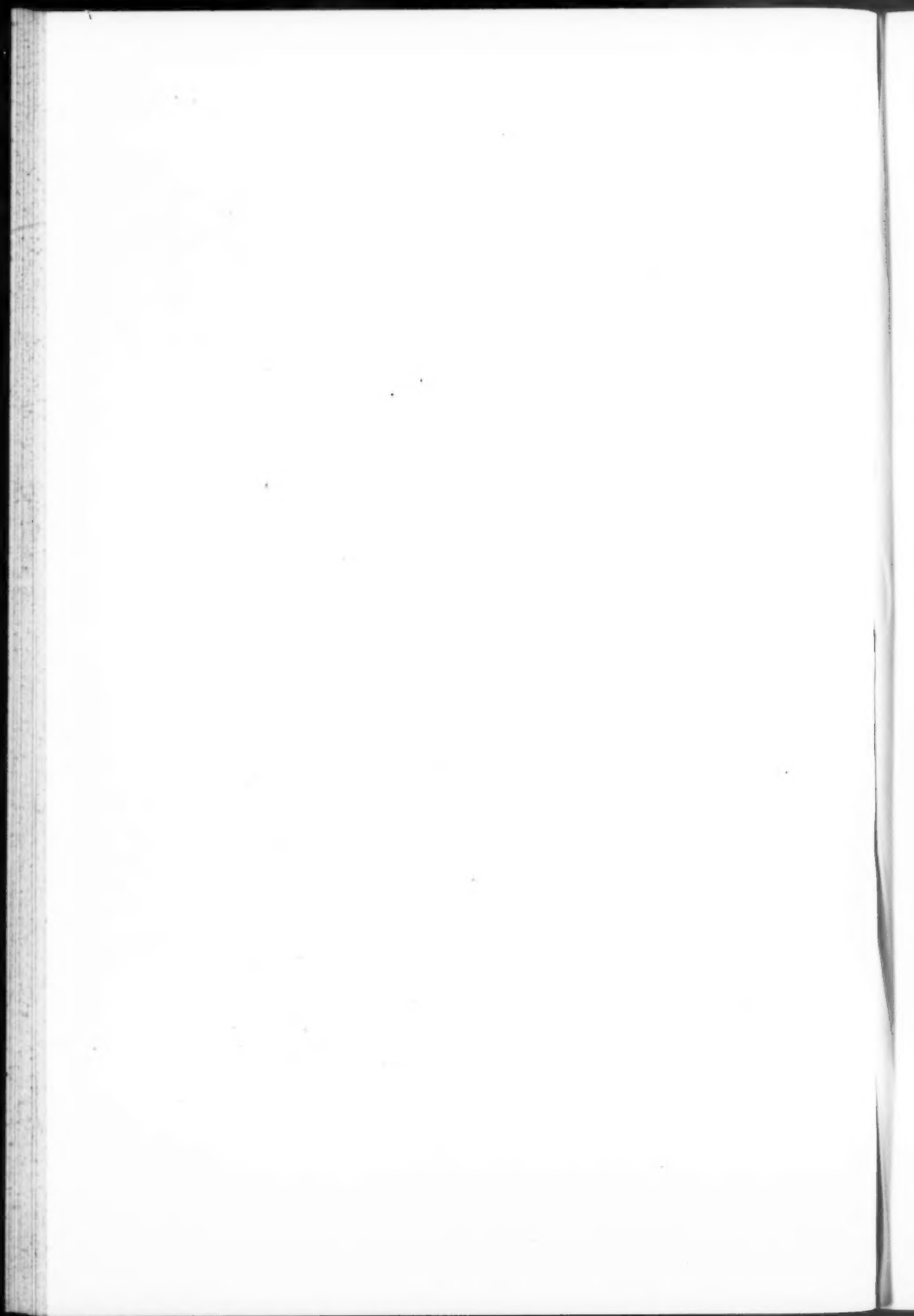


Fig. 6. (Magnific. 600:1.) The broad section between the white lines.



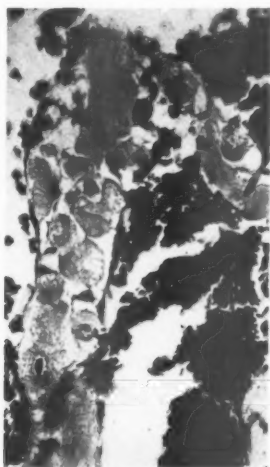


Fig. 7. (Magnific. 380:1.)

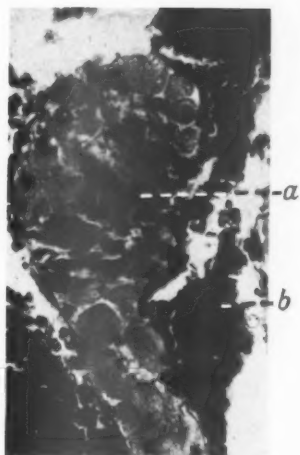


Fig. 8. (Magnific. 380:1.)

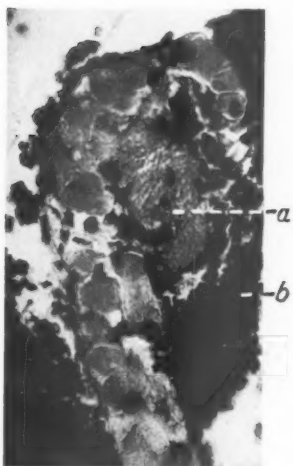


Fig. 9. (Magnific. 380:1.)

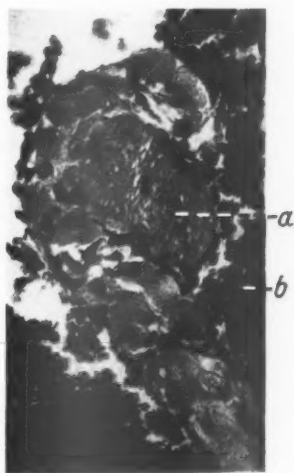


Fig. 10. (Magnific. 380:1.)

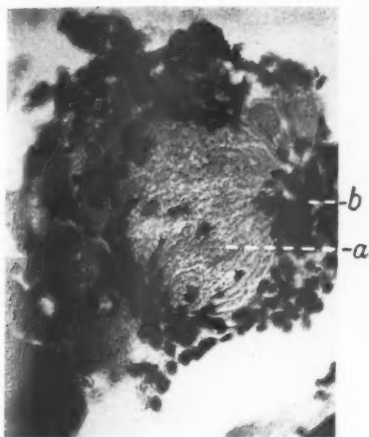


Fig. 11. (Magnific. 380:1.)

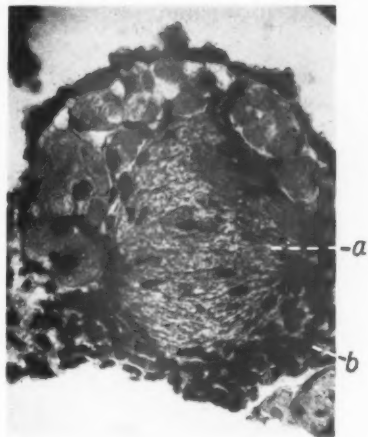


Fig. 12. (Magnific. 380:1.)

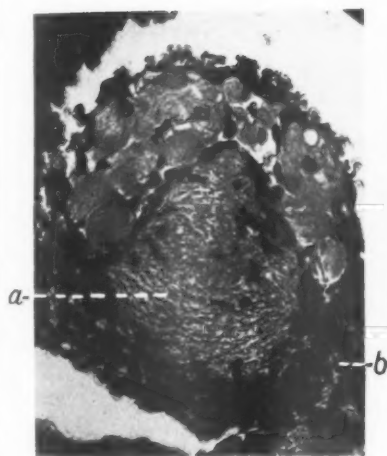


Fig. 13. (Magnific. 380:1.)

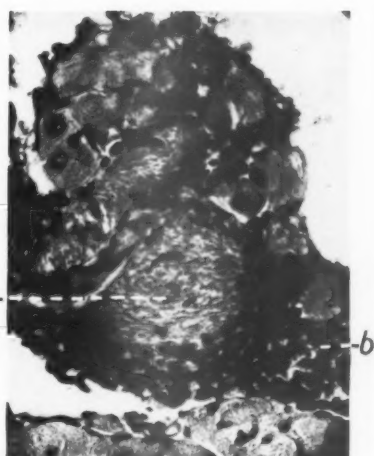


Fig. 14. (Magnific. 380:1.)

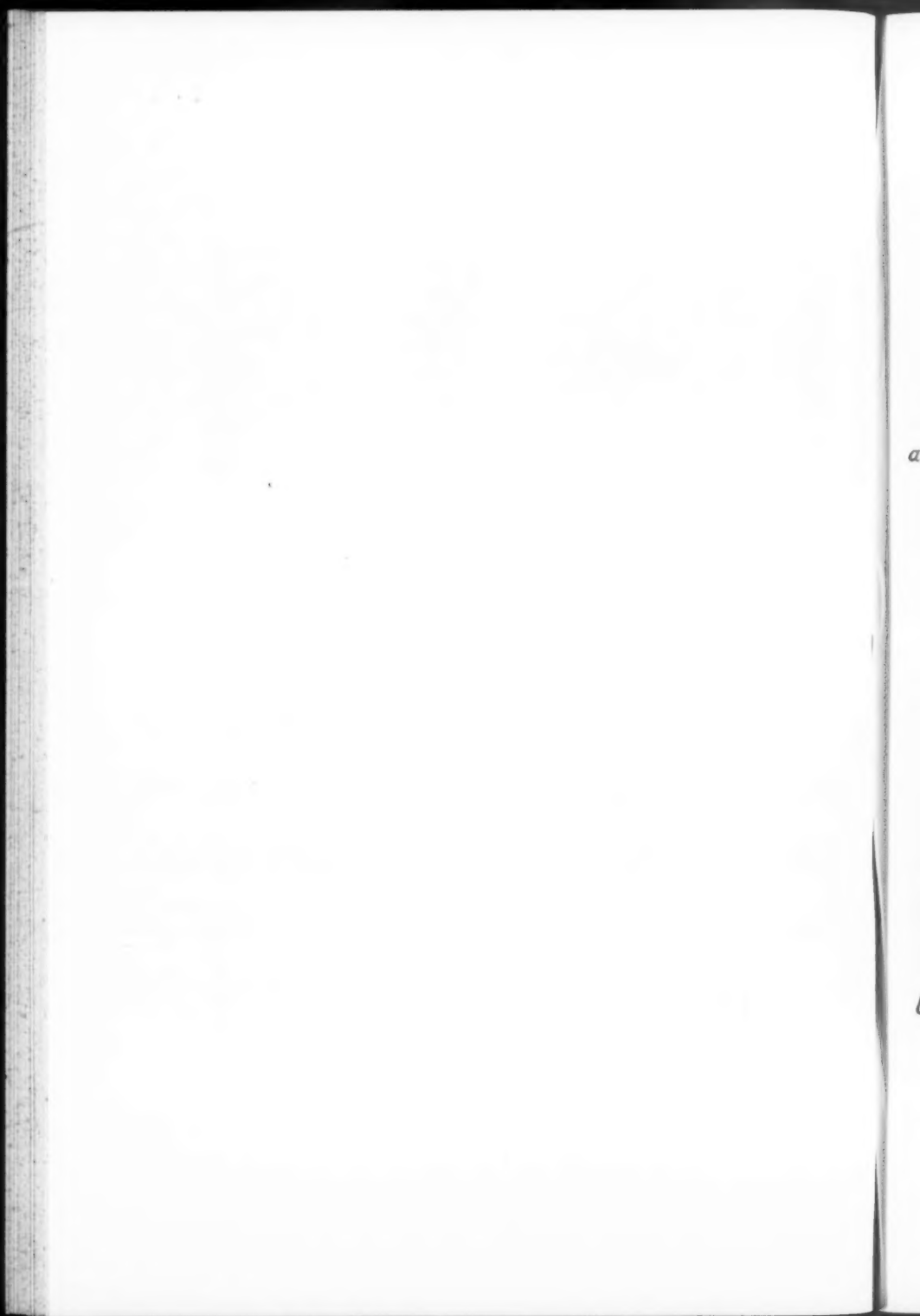




Fig. 15. (Magnifie. 380:1.)

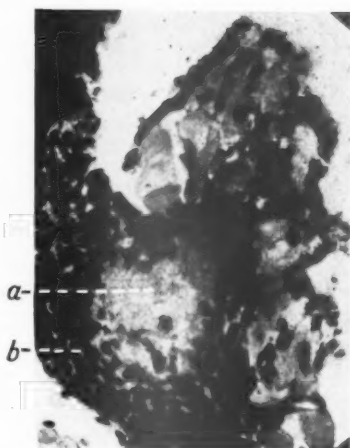


Fig. 16. (Magnifie. 380:1.)

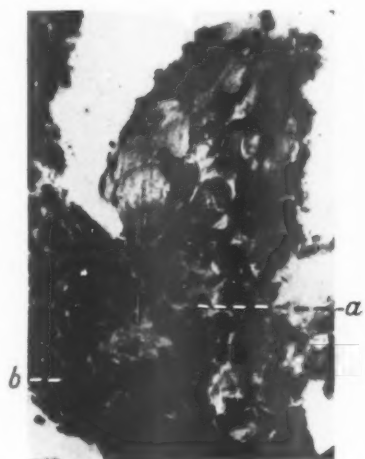


Fig. 17. (Magnifie. 380:1.)



Fig. 18. (Magnifie. 380:1.)





Fig. 19. (Magnific. 37:1.)

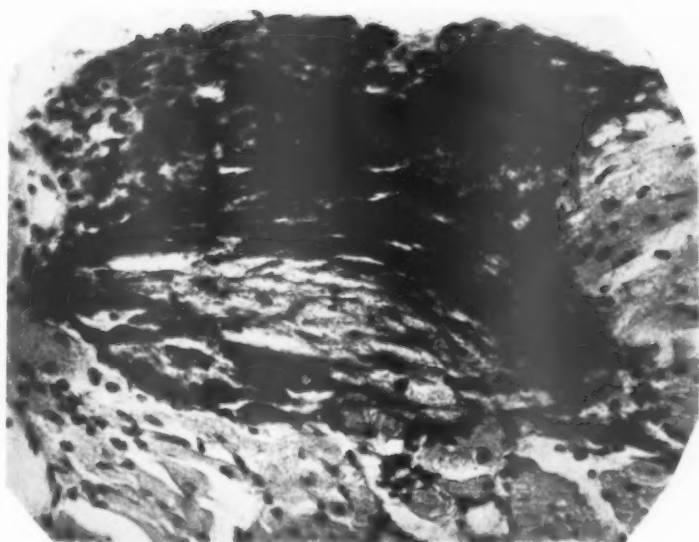
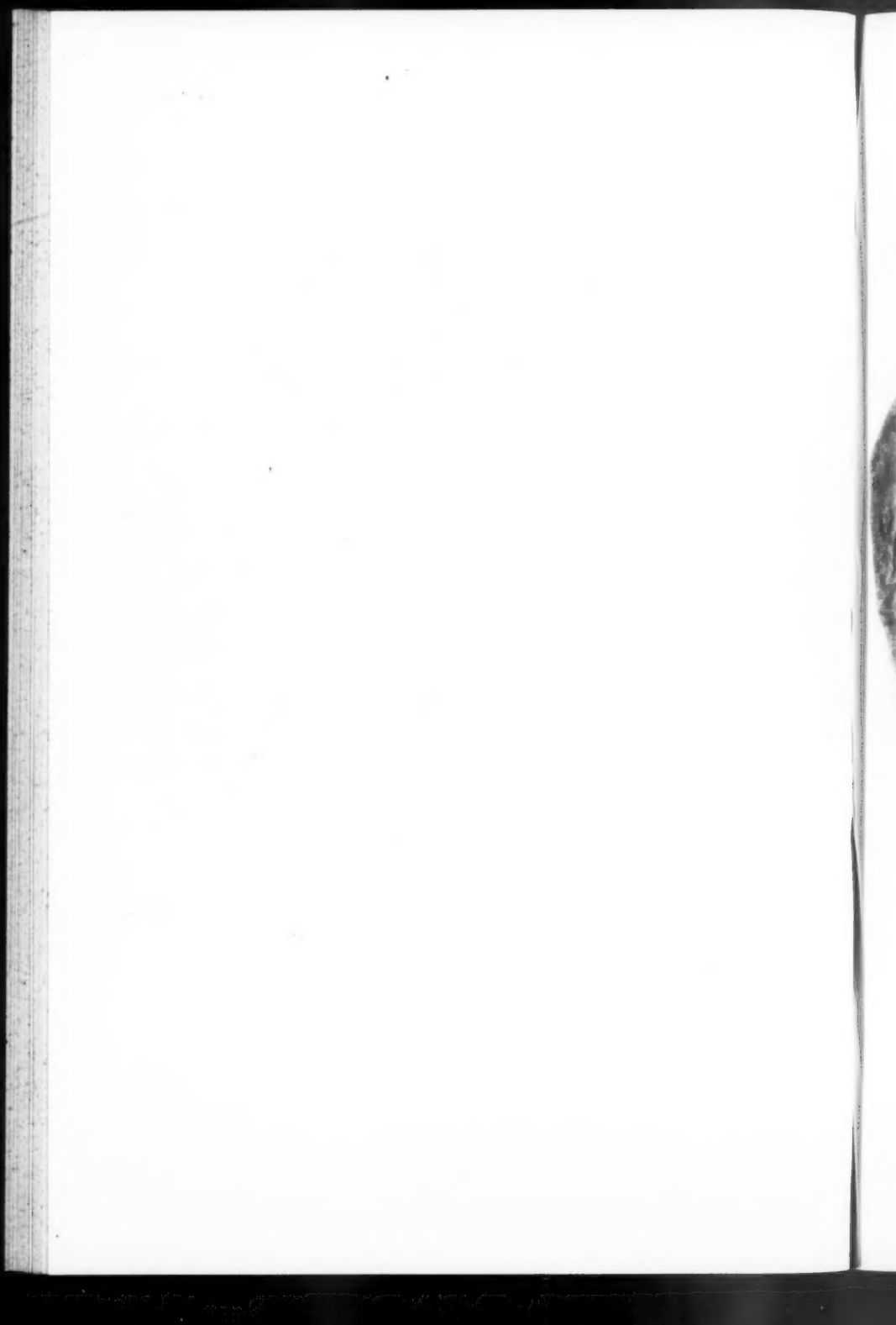


Fig. 20. (Magnific. 385:1.)



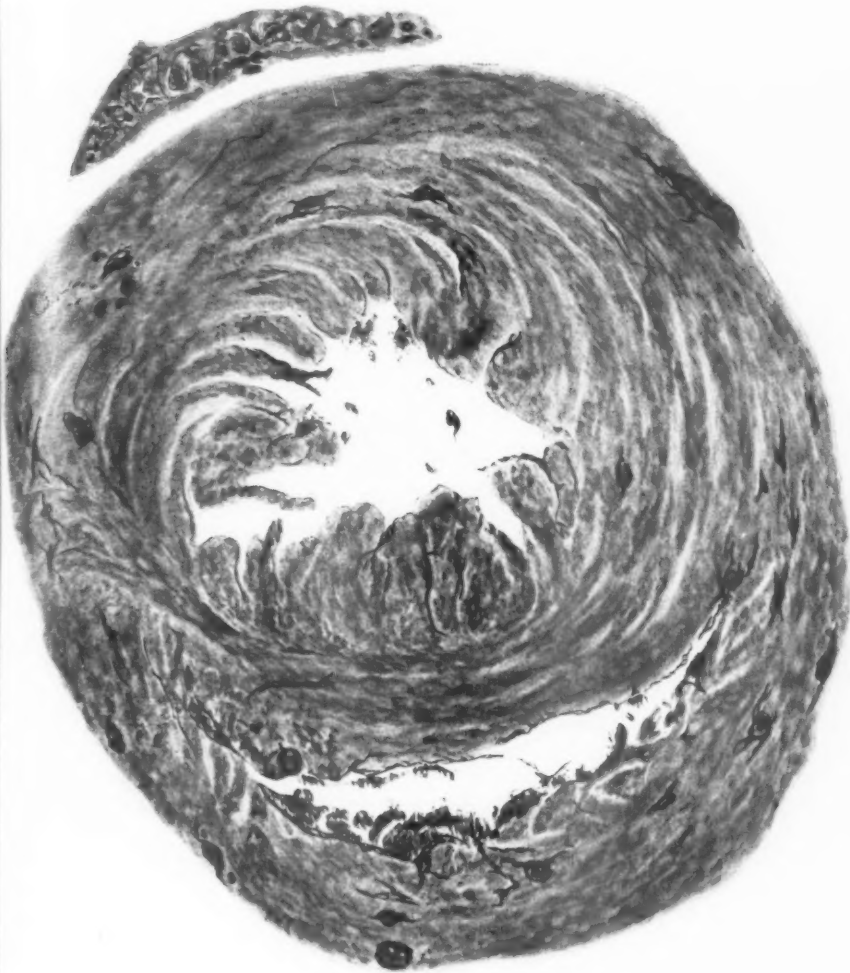


Fig. 21. Section of the cardiac ventriculi in an untrained mouse of series I.
(Magnific. 35:1.)

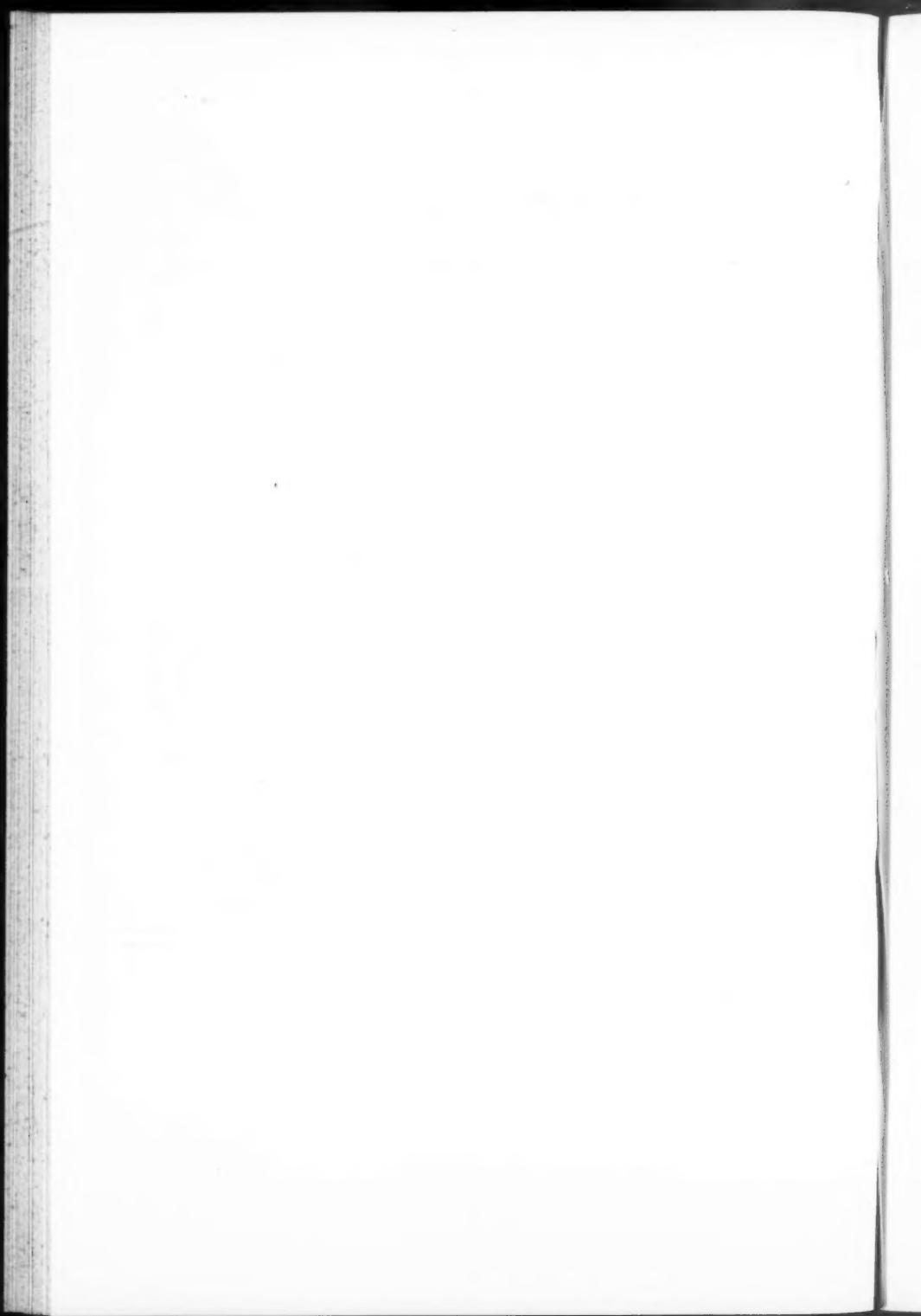
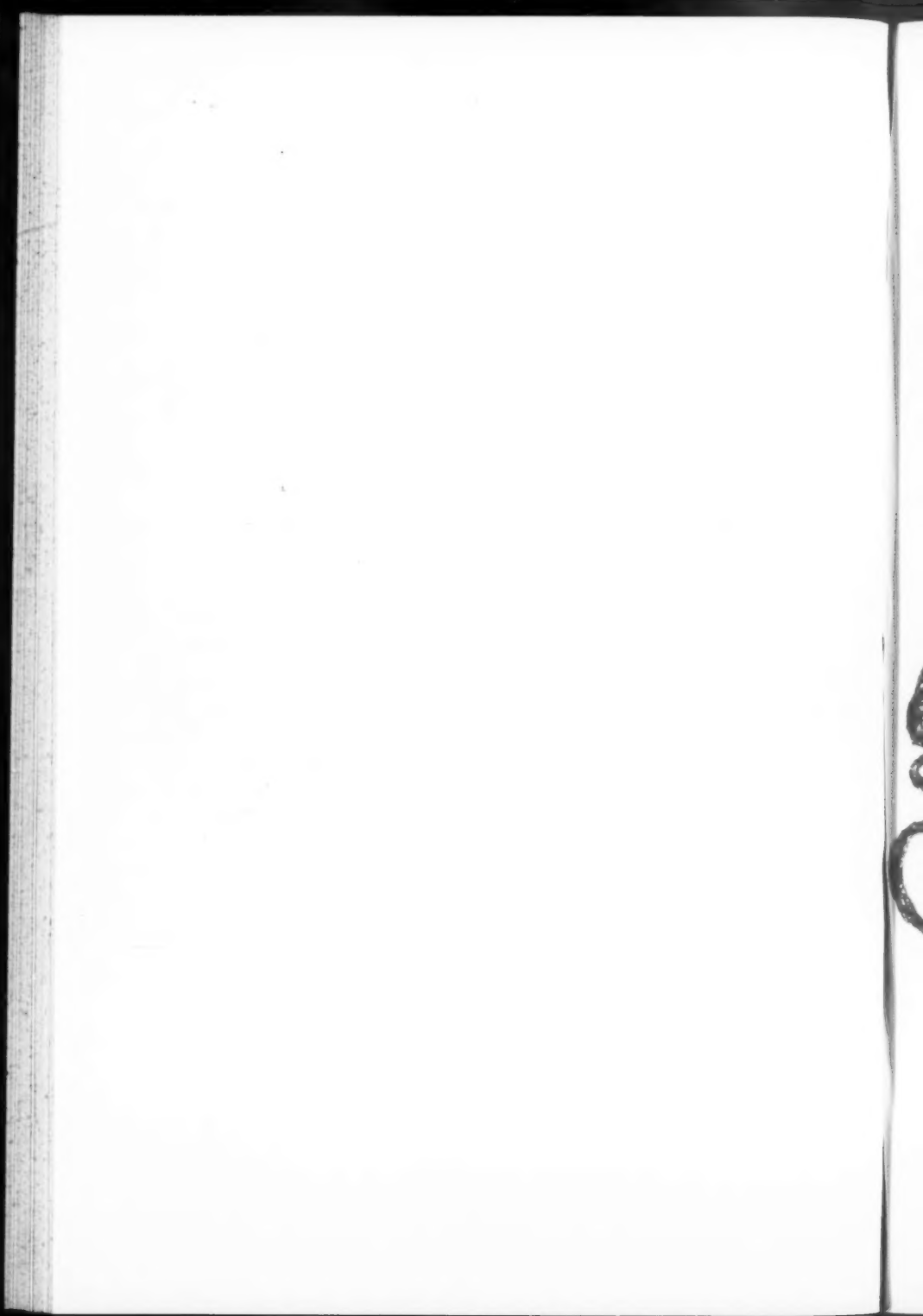




Fig. 22. Section of cardiac muscle-cells from a mouse in series VII.
(Magnific. about 2000:1.)



Fig. 23. Section from cardiac muscle-cells of a mouse in series VII.
(Magnific. about 2000:1.)



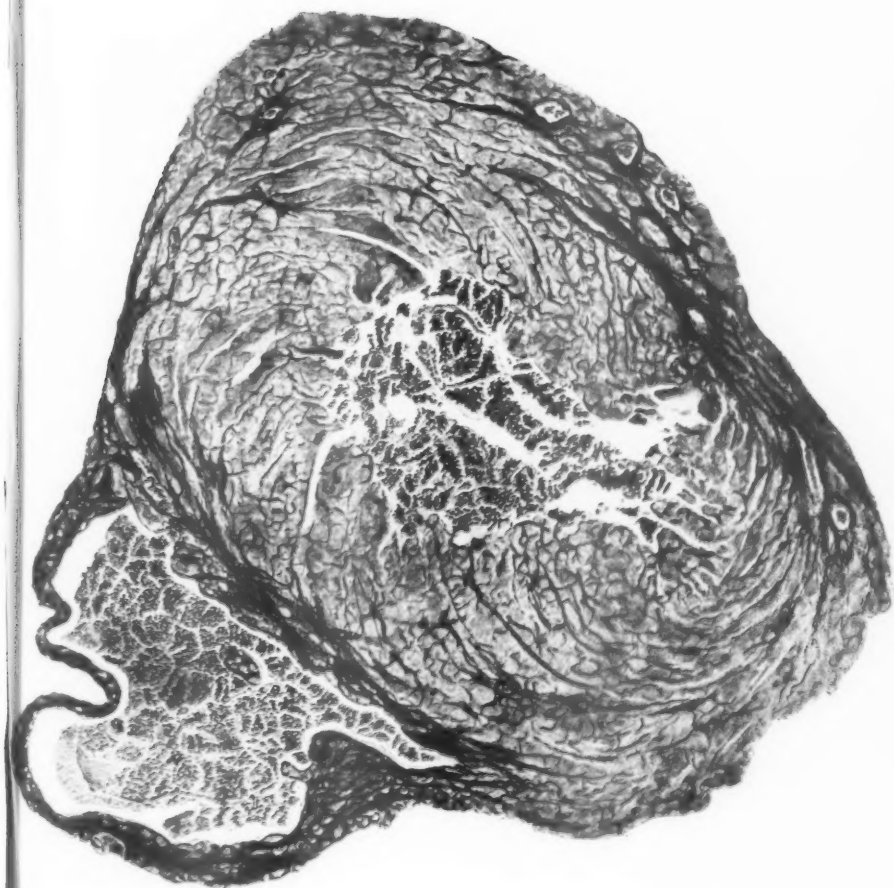


Fig. 24. A drawing from a cross section in the middle of the cardiac ventriculi of the mouse no. 5 (group *b*) of series II. (Magnific. 35:1.)



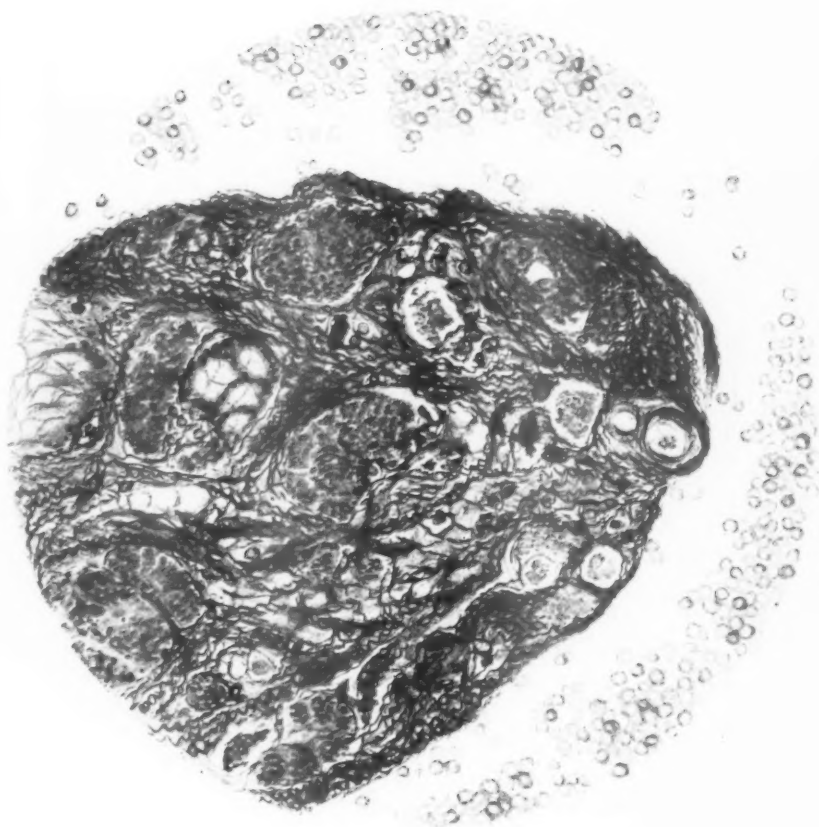


Fig. 25. A part of the cross-section of *musc. transv. cordis*, appearing in the lumen of the right ventricle, figure 24 plate 9. (Magnific 900:1.)

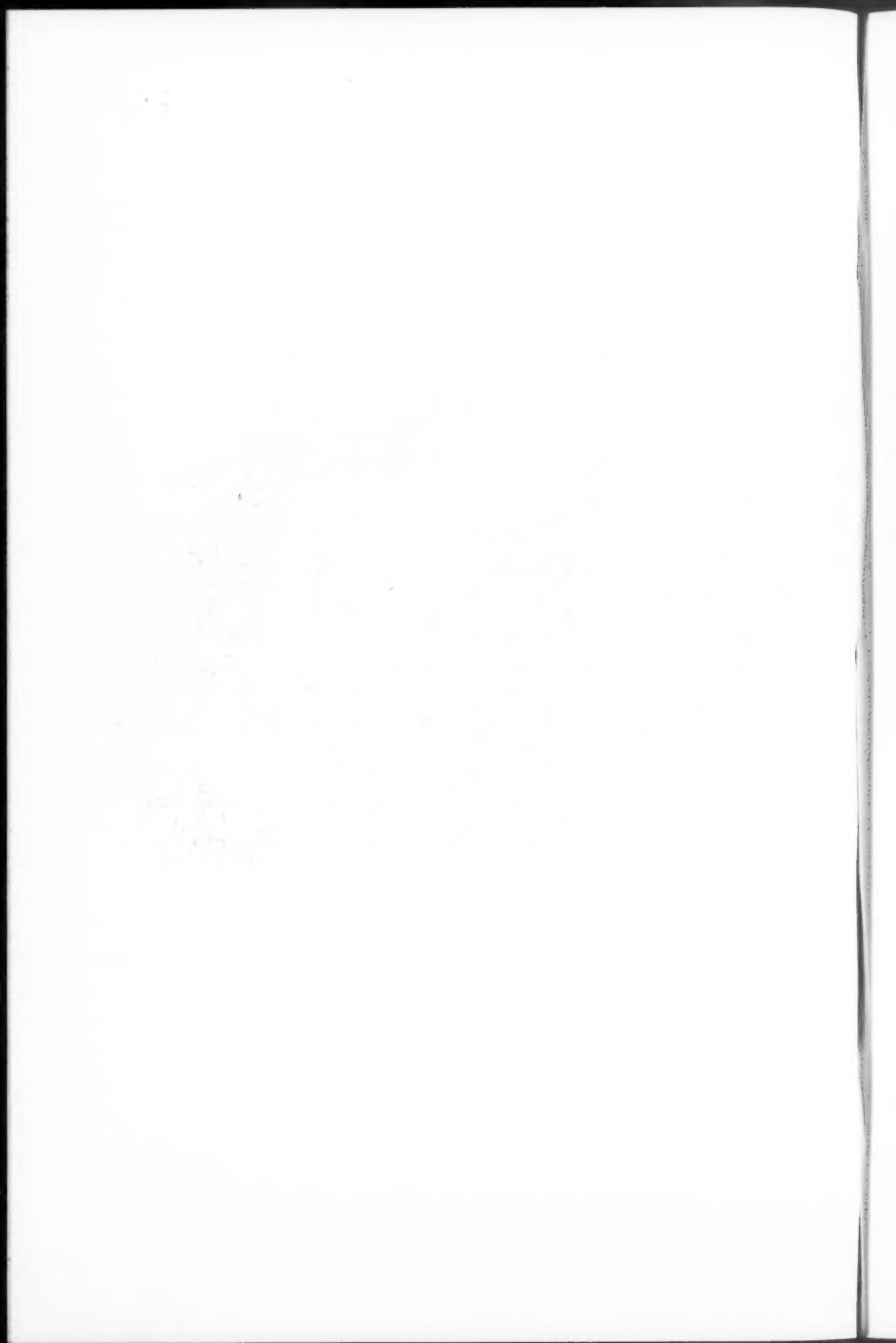




Fig. 26. A part of the outer wall of the right ventricle in mouse no. 2 (group *b*) of series II. (Magnific 900:1.)



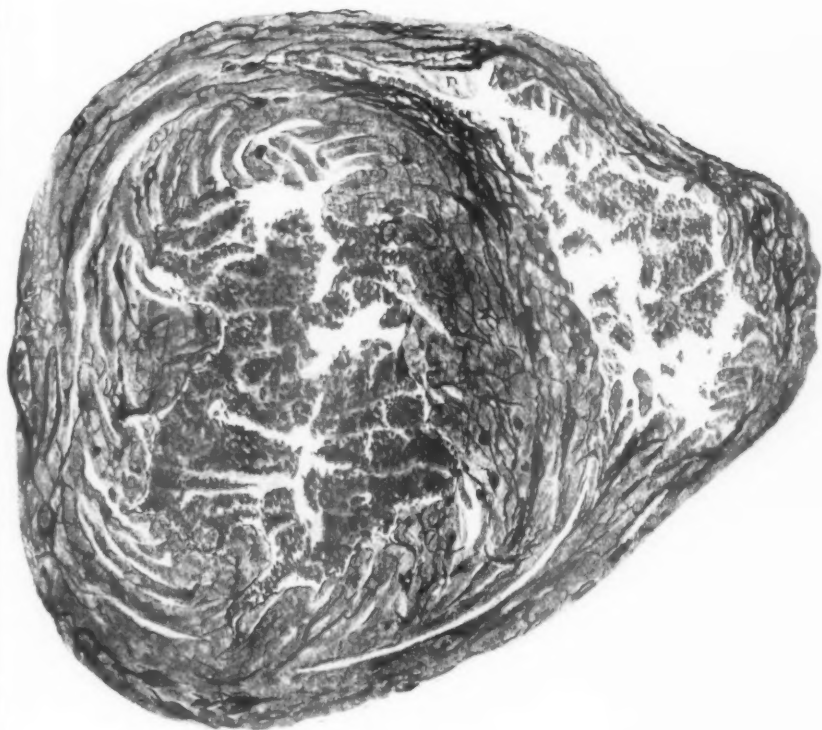
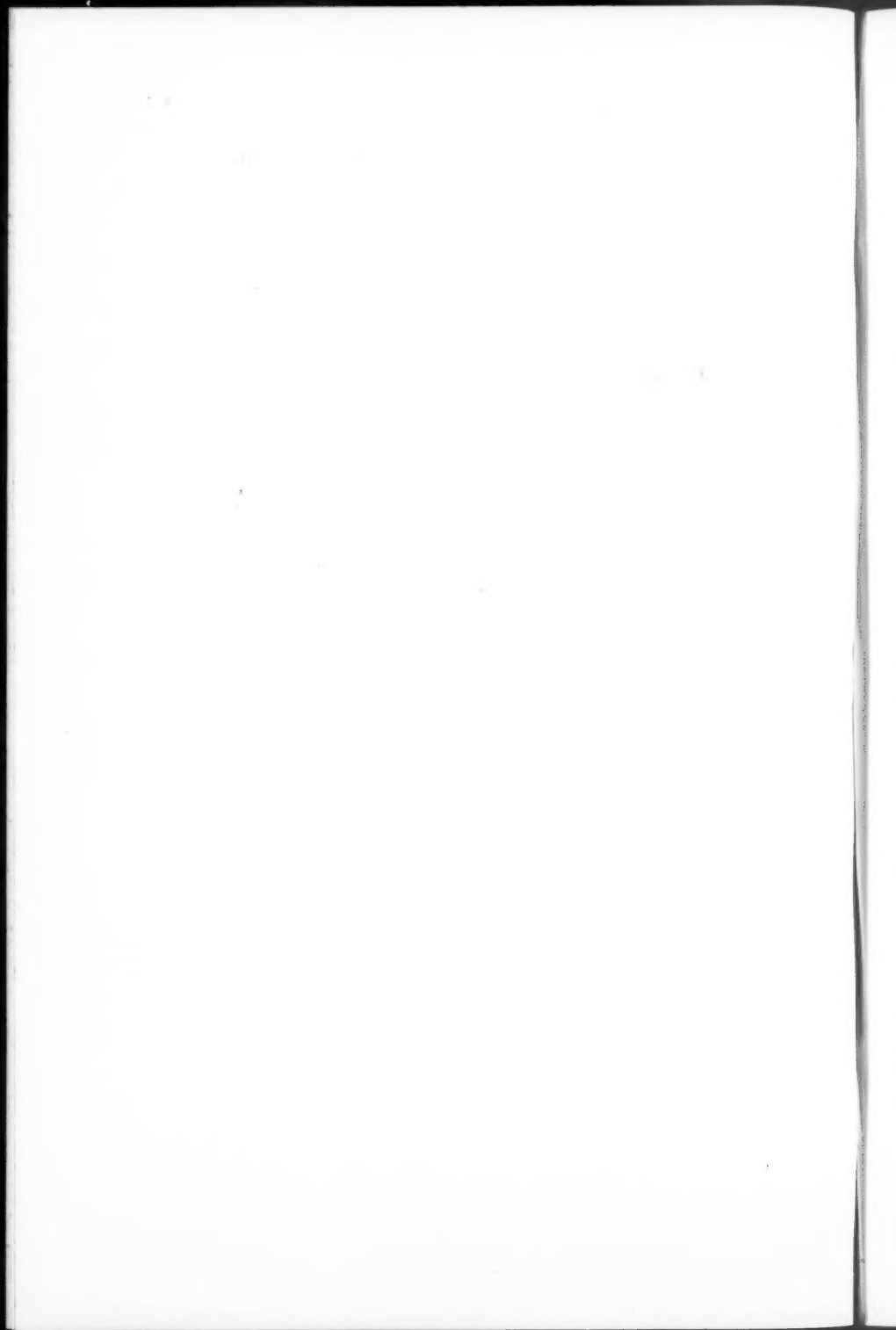


Fig. 27. A section through the middle of the cardiac ventriculi in mouse
Va (group *a*) of series VI. (Magnific 35:1.)



Einige Versuche normales mütterliches Blutserum prophylaktisch und therapeutisch zu verwenden.

Von

I. JUNDELL.

Wenn ein Individuum von einem ansteckenden Keim getroffen wird, kommt es dabei sehr oft zu keiner irgendwie wahrnehmbaren Erscheinung. Der Betroffene reagiert überhaupt nicht, erkrankt also überhaupt nicht. Ganz allgemein kann man diese Tatsache so ausdrücken, dass man sagt, dass die bei diesem Individuum vorhandenen Kräfte genügen, um den Krankheitserreger auch ohne irgendwelche Reaktion des Körpers unschädlich zu machen. Bei anderen Individuen existieren diese Wehrkräfte nicht, oder sie sind ungenügend um den Körper ohne Reaktion, d. h. ohne Krankheit, schützen zu können. Über den Verlauf dieser Reaktion, dieser Krankheit, entscheidet das Verhältnis der Schädlichkeit zur Summe der Abwehrkräfte, gebildet aus den (eventuell vorhandenen, an und für sich ungenügenden) Schutzkräften plus der in und während der Krankheit entstandenen Schutzkräfte. Intensität und Art der Krankheit, d. h. der Reaktion, drückt sich in der Resistenz des Organismus aus.

Dass die Resistenz, also die Intensität und die Art der Reaktion (der Krankheit), beim Säugling beeinflusst wird durch den Grad der Schädigung des Organismus, ist allbekannt. Die Erkrankung verläuft um so schwerer und wird um so langdauernder, je mehr geschädigt der betroffene Organismus ist. In klarer Weise wird dies beispielsweise durch die nachstehende

Tabelle von WERTHEIMER u. WOLFF¹ über die durchschnittliche Dauer grippaler Infekte bei Säuglingen bzw. über die Mortalität an solchen Infekten bzw. deren Komplikationen.

Es dauerte in den Beobachtungen WERTHEIMER u. WOLFF's, aus deren Arbeit die obenstehenden einleitenden Sätze entnommen sind, durchschnittlich ein Infekt beim

Ammenkind	0,5 bis 1 Woche
Normalen künstlich Genährten . .	2,5 Wochen
Nichtgedeihenden	3,8 „
Dekomponierten	4,5 „

Hinsichtlich der Mortalität fanden WERTHEIMER u. WOLFF folgendes:

Es starben von den Ammenkindern	0 %
Von den normalen künstlich Genährten . . .	28 %
Von den Nichtgedeihenden	40 %
Von den Dekomponierten	90 %

Der angegebene Unterschied in den verschiedenen Gruppen wird ja bei keinem Kinderarzt Erstaunen erwecken. Wie verhalten sich aber diese verschiedene Gruppen, wenn wir nur darauf Rücksicht nehmen, ob ein Infekt bei den Kindern überhaupt irgendwelche Reaktion verursacht oder nicht? Existiert überhaupt ein Unterschied in der Erkrankungsfrequenz, in der *Anfälligkeit* Infektionen gegenüber in den verschiedenen Gruppen und wie gross sind die eventuellen Unterschiede? Eine Einsicht in dieser Frage giebt uns die folgende Tabelle WERTHEIMER u. WOLFF's, in welcher es sich auch nur um grippale Infektionen bzw. deren Komplikationen handelt. Zum Verständnis der Tabelle ist zu erwähnen, dass 1 Infekt in 1 Monat mit 1 bezeichnet wird. Berechneten nun WERTHEIMER & WOLFF die Anzahl der Infektionen auf einen angenommenen Durchschnittsaufenthalt der Säuglinge in der Anstalt von einem Monat, so ergab sich als Erkrankungsfrequenz

¹ Zeitschr. für Kinderheilk. 1921. Bd. 28.

für das Brustkind	0,52	Infekte in 1 Monat
» » normale Flaschenkind . . .	0,59	» » 1 »
» » Frühgeborene und Debile .	0,56	» » 1 »
» » Nichtgedeihende	0,61	» » 1 »
» » Dekomponierte	0,56	» » 1 »

Diese Zahlen zeigen solch geringe Abweichungen, dass man mit WERTHEIMER u. WOLFF sie ruhig als gleich ansehen darf. Die *Anfälligkeit gegenüber Infekte* oder umgekehrt die totale Immunität (»die natürliche Immunität«) gegen Infektionen ist also *unabhängig von der Ernährungsart und vom Ernährungszustand*. Dem gegenüber ist es sehr auffallend, dass die *Anfälligkeit vom Lebensalter stark beeinflusst wird*. Die jüngsten Kinder werden laut EVA HÜBNER¹ und WERTHEIMER u. WOLFF auffallend seltener von Infektion befallen als die älteren Säuglinge. Auffallend ist auch, wie WERTHEIMER & WOLFF fanden, dass im Laufe des Säuglingsalters eine ziemlich plötzliche Änderung in dieser Beziehung eintritt. Der Wendepunkt in der Anfälligkeit d. h. der Beginn einer zeitlich erhöhten Anfälligkeit ist nach WERTHEIMER u. WOLFF auch verschieden je nach dem Zustand des Säuglings. Sie sahen eine deutliche Vorverlegung des Wendepunktes nach dem Grade der Schädigung oder der veränderten Konstitution.

Er lag beim Brustkind und künstlich genährten Normalen um die Halbjahreswende.

Beim Frühgeborenen und Debilen um die Vierteljahreswende.

Beim Dekomponierten ebenfalls um die Vierteljahreswende.

Beim Nichtgedeihenden im 4. Monat.

Ein zahlenmässiges Beispiel über den Einfluss des Lebensalters auf die Anfälligkeit geben EVA HÜBNER's Ziffern. HÜBNER studierte die Anfälligkeit der Kinder bei Säuglingen verschiedenen Alters, die unter absolut gleichen Bedingungen lebten. Wenn sie nun die Anfälligkeit normaler Säuglinge jenseits und hinseits des 5:ten Monats verglich, so zeigten die jüngeren eine Infektionsfrequenz von 0,59 und die älteren von 0,95 (als

¹ Zeitschr. für Kinderheilk. 1920. Bd. 25.

Einheitswert wurde 1 Infekt während eines 4-wöchentlichen Spitalaufenthaltes berechnet). Der junge Säugling erkrankte mit anderen Worten in 2 Monaten 1 Mal, der Säugling jenseits des 5. Monats jeden Monat ein Mal.

WERTHEIMER & WOLFF fanden nun denselben Einfluss des Alters, auch wenn es sich um dystrophische, dekomponierte oder debile bzw. frögeborene Säuglinge handelte. Demgegenüber war der Anfälligkeitsindex der Frögeborenen im ersten Trimenon 0,56 gegen 0,59 beim Normalen. Beim dystrophischen Kinde in den ersten 4 Monaten 0,61 gegen 0,59 des normalen jungen Säuglings. Nicht ein Mal die dekomponierten Säuglinge zeigten erhöhte Anfälligkeit für Infektionen. Nur lag bei ihnen wie bei den Frögeborenen und Debilen der Wendepunkt der Anfälligkeitsfrequenz um die Vierteljahreswende.

WERTHEIMER u. WOLFF erklären die geschilderte Unabhängigkeit der Anfälligkeit der jungen Säuglinge als eine Funktion ihrer angeborenen Immunität. Experimentell ist ja früher von verschiedenen Autoren nachgewiesen worden, dass die Produktion von Schutzkörpern beim jungen Säugling gering oder gleich 0 ist. Mit zunehmendem Alter wächst die Fähigkeit Amboceptoren zu bilden, so dass mit dem 2. Halbjahre eine sichtliche Zunahme der reaktiven Körper zu verzeichnen ist. Beim jungen Säugling hätte man also im 1. Halbjahre als Schutz gegen den Infekt zunächst die angeborene, rein passive Immunität; unterdessen bildet sich allmählich die reaktive Schutztätigkeit des jungen Organismus aus. Mit dem Beginn des 2. Halbjahres ist der passive Schutz aufgebraucht. Es treten jetzt gehäufte Infekte auf, mit denen aber der Körper durch aktive Gegenwirkung fertig werden muss. Beim Frögeborenen wie beim dekomponierten Säugling liegt derselbe, rein passive, mitgegebene Schutz vor. Bei diesen wird aber die Mitgift an Immunität rascher aufgebraucht als beim normalen Säugling. Daher setzen die Dauer- bzw. die gehäuften Infekte früher ein als beim Normalen, um die Wende des ersten Trimenons (um die Halbjahreswende beim Normalen), WERTHEIMER u. WOLFF.

Wird man nun annehmen müssen, dass der Schutz junger Säuglinge gegen Infektionen auf Rechnung einer Mitgift von Antikörpern bei der Geburt zu schreiben ist, so müssen ja diese vom mütterlichen Blut herkommen. Bei dieser Sachlage schien es mir Wert zu untersuchen, ob mütterliches Blut im Stande sei, Säuglinge gegen Infekte zu schützen. Ein solcher Schutz, wenn derselbe vorhanden wäre, würde sich teils durch eine Verringerung der Anfälligkeit gegen Infekte äussern, teils durch eine Erhöhung der Resistenz, d. h. durch eine Verkürzung bzw. eine Milderung des Krankheitsverlaufes.

Von dieser Annahme ausgehend habe ich nun versucht Säuglinge, die in meine Krankenabteilung aufgenommen worden waren, mit subkutanen Injektionen von Serum des mütterlichen Blutes prophylaktisch und therapeutisch zu behandeln. Obwohl die Ergebnisse, soweit ich ersehen kann, negativ ausgefallen sind, glaube ich trotzdem, dass die Beobachtungen einer ganz kurzen Erwähnung wert sind.

Es wurde folgendermassen vorgegangen. Ohne Rücksicht auf die Krankheit, für welche das Kind im Heime aufgenommen wurde, wurde jedes zweite mit mütterlichen Serum behandelt und jedes zweite blieb nicht so behandelt. Im übrigen wurden beide Kategorien so behandelt, wie es mit Hinsicht auf ihrem Zustand und ihrer Krankheit sonst in der Klinik geschieht. Nur ab und zu, wenn zum Beispiel die Mutter sich weigerte, eine Blutentnahme zu gestatten, oder wenn die Blutentnahme nicht gleich gelang, musste ein Kind ab und zu übersprungen werden; in solchen Fällen wurden die beiden sonst nächst liegenden Journalnummer als Vergleichspaar genommen. In der allerersten Zeit wurden die Seruminjektionen ein bis drei Tage nach der Aufnahme ausgeführt. In den späteren, d. h. in den allermeisten Fällen wurden die Injektionen wenige Stunden nach der Aufnahme ausgeführt. Es wurde nämlich später die erste Blutentnahme sogleich gemacht, als die Mutter das Kind in die Anstalt einlieferte. (Blut von Pflegemüttern wurde nicht verwendet, das heisst Pflegekinder wurden überhaupt nicht serumbehandelt.)

Die Zusammenstellung ergibt, dass die erste Injektion

Tabelle
Serumbehan

Tag in der Anstalt . .	1		2		3		4		5		6	
M = Morgen, A = Abend	M.	A.	M.	A.	M.	A.	M.	A.	M.	A.	M.	A.
Temperatursumme . . .	1,304,2	1,864,9	1,867,4	1,875,7	1,865,7	1,875,0	1,858,9	1,855,9	1,820,0	1,787,5	1,706,8	1,637,9
Zahl der Kinder	35	50	50	50	50	50	50	50	49	48	46	44
Mittlere Morgen- bezw. Abendtemp.	37,3	37,3	37,3	37,5	37,3	37,5	37,2	37,1	37,1	37,2	37,1	37,2

Tag in der Anstalt . .	16		17		18		19		20		21	
M = Morgen, A = Abend	M.	A.	M.	A.	M.	A.	M.	A.	M.	A.	M.	A.
Temperatursumme . . .	1,374,1	1,341,0	1,338,6	1,301,7	1,298,5	1,226,8	1,224,9	1,222,4	1,224,6	1,075,7	1,078,5	1,037,8
Zahl der Kinder	37	36	36	35	35	33	33	33	33	29	29	28
Mittlere Morgen- bezw. Abendtemp.	37,1	37,3	37,2	37,2	37,1	37,2	37,1	37,0	37,1	37,1	37,2	37,1

$= 2,230,6. \quad 2,230,6 : 60 = 37,176^{\circ}.$

ausgeführt wurde 30 Mal 1—8 Stunden, 1 Mal 16 Stunden, 18 Mal 1—4 Tage und 1 Mal 9(?) Tage nach der Aufnahme. Die ganze Versuchsreihe fällt in der Zeit $14/8$ 1924— $29/4$ 1925.

Das gesammte Material besteht aus 50 Paaren, d. h. aus 50 serumbehandelten Fällen und 50 Kontrollfällen. Von den 50 serumbehandelten Fällen bekamen 38 nur eine Seruminjektion, 12 bekamen zwei Injektionen. Die zweite Injektion wurde 7—12 Tage nach der ersten Injektion ausgeführt. Von den injizierten 50 Kindern und 50 Kontrollkindern waren 40

I.

dette Kinder.

7		8		9		10		11		12		13		14		15	
M.	A.	M.	A.	M.	A.	M.	A.	M.	A.	M.	A.	M.	A.	M.	A.	M.	A.
1,634,9	1,636,1	1,635,3	1,632,9	1,629,9	1,593,3	1,596,7	1,526,8	1,523,6	1,528,8	1,484,8	1,451,3	1,447,0	1,449,3	1,446,5	1,412,8	1,410,9	1,376,4
44	44	44	44	44	43	43	41	41	41	40	39	39	39	39	38	38	37
37,2	37,2	37,2	37,1	37,0	37,1	37,1	37,2	37,2	37,3	37,0	37,2	37,1	37,2	37,1	37,2	37,1	37,2

22		23		24		25		26		27		28		29		30	
M.	A.	M.	A.	M.	A.	M.	A.	M.	A.	M.	A.	M.	A.	M.	A.	M.	A.
1,037,7	928,8	929,8	931,4	926,0	929,4	927,9	784,9	778,8	784,1	779,9	741,6	742,0	704,2	704,7	704,3	706,6	706,9
28	25	25	25	25	25	25	21	21	21	21	20	20	19	19	19	19	19
37,1	37,2	37,2	37,3	37,1	37,2	37,1	37,4	37,1	37,3	37,1	37,1	37,1	37,1	37,1	37,1	37,2	37,2

serumbehandelte und 40 Kontrollkinder weniger als 1 Jahr alt, 5 serumbehandelte und 5 Kontrollkinder 1—1½ Jahr alt. Die übrigen 5 Paare waren älter.

Das Blut, das nach aseptischer Punktion einer Ellenbogenvene gewonnen wurde, wurde unmittelbar nach der Entnahme zentrifugiert und das abgeheberte Serum wurde dem Säugling subkutan injiziert. Die 12 Reinjektionen einberechnet betrug die Gesamtzahl der Injektionen 62. Die injizierten Serum-mengen waren

Tabelle

Nicht serumbehandelte

Tag in der Anstalt . .	1		2		3		4		5		6	
M = Morgen, A = Abend	M.	A.	M.	A.	M.	A.	M.	A.	M.	A.	M.	A.
Temperatursumme . . .	1,882,3	1,870,0	1,865,4	1,874,8	1,872,9	1,798,4	1,795,7	1,797,7	1,792,8	1,751,2	1,749,5	1,772,9
Zahl der Kinder	37	50	50	50	50	48	48	48	48	47	47	47
Mittlere Morgen- bzw. Abendtemp.	37,4	37,4	37,3	37,5	37,5	37,5	37,4	37,5	37,4	37,3	37,2	37,3

Tag in der Anstalt . .	16		17		18		19		20		21	
M = Morgen, A = Abend	M.	A.	M.	A.	M.	A.	M.	A.	M.	A.	M.	A.
Temperatursumme . . .	1,374,4	1,301,8	1,295,2	1,262,3	1,183,2	1,151,6	1,151,4	1,115,4	1,114,6	1,045,6	1,039,4	963,3
Zahl der Kinder	37	35	35	34	32	31	31	30	30	28	28	26
Mittlere Morgen- bzw. Abendtemp.	37,1	37,2	37,0	37,1	37,0	37,1	37,1	37,2	37,2	37,8	37,1	37,1

$$= 2,232,2. \quad 2,232,2 : 60 = 37,208^{\circ}.$$

12—14 kbcn. 2 Mal

15—19 » 6 »

20—24 » 6 »

25—39 » 4 »

30—34 » 19 »

35—39 » 14 »

40—42 » 10 »

Menge nicht notiert 1 »

II.

Kontrollkinder.

7		8		9		10		11		12		13		14		15	
M.	A.	M.	A.	M.	A.	M.	A.	M.	A.	M.	A.	M.	A.	M.	A.	M.	A.
1,716,1	1,681,9	1,641,2	1,638,9	1,636,5	1,640,1	1,634,2	1,637,8	1,637,0	1,638,8	1,599,9	1,601,3	1,560,3	1,527,6	1,524,2	1,527,6	1,450,2	1,379,1
46	45	44	44	44	44	44	44	44	44	43	43	42	41	41	41	39	37
37,3	37,4	37,3	37,2	37,2	37,3	37,1	37,2	37,2	37,2	37,2	37,2	37,2	37,3	37,2	37,3	37,2	37,3

22		23		24		25		26		27		28		29		30	
M.	A.	M.	A.	M.	A.	M.	A.	M.	A.	M.	A.	M.	A.	M.	A.	M.	A.
964,5	968,0	965,0	966,7	964,1	967,7	962,5	964,5	960,2	928,0	925,1	890,8	888,7	892,5	891,0	853,7	851,0	744,0
26	26	26	26	26	26	26	26	26	25	25	24	24	24	24	23	23	20
37,1	37,2	37,1	37,2	37,1	37,2	37,0	37,1	36,9	37,1	37,0	37,1	37,0	37,2	37,1	37,1	37,0	37,2

Ob die Seruminjektionen irgend welche Wirkung ausübten oder nicht, habe ich nun dadurch zu eruieren versucht, dass ich den Wert der mittleren Körpertemperatur der Serumbehandelten und der nicht serumbehandelten Kontrollkinder verglichen habe. Wie dies geschehen ist, geht aus den beistehenden Tabellen I und II hervor. In diesen Tabellen ist die mittlere Körpertemperatur der serumbehandelten und der nicht serumbehandelten Gruppe für jeden Aufenthaltstag in der Anstalt angegeben, und zwar haben wir für jede Gruppe und

jeden Tag einen Wert für die mittlere Morgentemperatur und einen Wert für die mittlere Abendtemperatur. Die Rubrik Summe bedeutet die Summe der gemessenen Temperaturwerte. Die Zahl der Kinder, die für jede Summe in Betracht kommt, ist auch in den Tabellen angegeben. Die mittlere Temperatur ist natürlicherweise durch Division der Kinderzahl in die Temperatursumme gewonnen.

Aus den Tabellen geht hervor, dass die Seruminjektionen höchst wahrscheinlich weder einen prophylaktischen noch therapeutischen Einfluss gehabt haben. Die durchschnittliche mittlere Temperatur für alle Messungen an den behandelten 50 Kindern war $37,176^{\circ}$ und die entsprechende Temperatur der unbehandelten Kinder war $37,203^{\circ}$.

Zu diesen Ziffern sei ausserdem nur noch bemerkt, dass in keiner der beiden Gruppen irgendwelcher Fall von Dekomposition mit Untertemperaturen vorlag.

Zuletzt einige Worte über die Mortalität in den beiden Gruppen. Unter den serumbehandelten Säuglingen kamen 3 Todesfälle vor. Der eine Fall betraf ein 2 Monate altes Kind. Es starb am 20:sten Tage nach der Aufnahme; klinische Diagnose alimentäre Intoxikation; pat.-anat. Diagnose enteritis follicularis hämorrhagica (Typhus?). Der zweite Todesfall betraf ein 8 Monate altes Kind; es starb am 4:ten Tage nach der Aufnahme. Klinische Diagnose Streptokokkensepsis + Spasmodie + Rachitis. Der dritte Todesfall betraf ein 2 Jahre 3 Monate altes Kind. Es starb am 11:ten Tage nach der Aufnahme; klinische Diagnose Meningitis tuberculosa. Von den nicht serumbehandelten Kindern starben 6. Fall 1 betraf ein 2 Monate altes Kind. Es starb am 7:ten Tage nach der Aufnahme; Diagnose Tumor hepatis c. metastas. Fall 2 betraf ein 4 Monate altes Kind. Es starb am 3:ten Tage nach der Aufnahme; Diagnose alimentäre intoxication. Fall 3 betraf ein 9 Monate altes Kind. Es starb am 13 Tage nach der Aufnahme; Diagnose Meningitis tuberculosa. Fall 4 betraf ein 8 Monate altes Kind. Es starb 4 Monate nach der Aufnahme; Diagnose Palatoschisis + Tuberculosis mesent. et lien. et hepatis. Das Kind hatte bei der Aufnahme im Alter von 4

Monaten positiven Pirquet gezeigt. Fall 5 betraf ein 2 Monate altes Kind mit Mongoloider Idiote und angeborenem Herzfehler. Es starb am 17:ten Tage nach der Aufnahme an Pleuropneumonie, welche letztere Krankheit einige Tage vor dem Exitus in Erscheinung trat. Fall 6 betraf ein 11 Monate altes Kind. Es starb am dritten Tage nach der Aufnahme; Klinische Diagnose Rachitis gravis + Bronchopneumonie. Es ist ja klar, dass man aus diesen ungünstig verlaufenden Fällen der beiden Gruppen keinen Schluss ziehen darf.

Das Endergebnis der Untersuchung würde also sein, dass die oben beschriebene Serumbehandlung weder auf die Anfälligkeit noch auf die Resistenz der Kinder irgendwelchen Einfluss ausgeübt hat. Doch frage ich mich, ob es sich nicht vielleicht verlohnen würde, einen ähnlichen Versuch durchzuführen teils unter Verwendung noch grösserer Serummengen teils unter Verwendung von Blutserum von Frauen in der letzten Zeit der Gravidität. Es ist ja nicht ganz ausgeschlossen, dass der mütterliche Körper gerade in dieser Zeit an gewissen Immunkörpern reicher ist, die dem Neugeborenen event. mitgegeben werden. Vielleicht wird es mir möglich werden, Versuche anzustellen, welche das gesagte berücksichtigen. Sollten auch solche Versuche negativ ausfallen, so wird man vielleicht annehmen müssen, dass es sich bei der höheren Immunität des ganz jungen Säuglings nicht um eine Mitgift bei der Geburt von Immunkörpern handelt. Man wird statt dessen daran denken müssen, dass es das Jugendtum der Zellen an und für sich ist, welches dem jungen Organismus in unbekannter Weise eine auffällige Wehrkraft gegen gewisse Infektionen verleiht.

Transactions of the Pædiatric Section, Stockholm, 1923—1925.

Edited by

N. MALMBERG,

Secretary to the Section.

Session of October 5th 1923 at Allmänna Barnhuset (Physician-in-Chief:
Prof. Jundell).

1. Various business of the Association.
2. Dr. SYK: *Case of tonsillitis and enlargement of the thyroid.*

A patient aged 16 was demonstrated, in whom a week after a tonsillectomy and removal of adenoids a goitre dating from the earliest years completely disappeared.

3. Dr. HEGER: *Two cases of cerebro-spinal tuberculosis.*

Case I. Boy aged 3 $\frac{1}{2}$. No tuberculosis in the family. Healthy till the summer of 1923, when the patient became out of sorts and lost his appetite. After a week or two earache with high temperature and vomitings once or twice. After polyclinical treatment at the Sabbatsberg Ear Clinic, was admitted to the Kronprinsessan Lovisas Vårdanstalt. Was treated there for three weeks under the diagnosis: otitis media ac. simplex + anorrexia. After he had been sent away from the hospital, »improved», there was still a discharge from the ears. After his return home peculiar outbreaks of rage, in which he complained of violent pain in the head. After being nursed some time at home, he was again taken to Kronprinsessan Lovisas Vårdanstalt, where he gave the impression of being peculiar, gave confused answers to questions, had an ataxic gait and nystagmus. Vomited. Periodically restless. The patient was sent to the Sabbatsberg Ear Clinic for operation

(cerebral abscess?). Here he showed no other symptoms besides those mentioned above. Nothing noticeable in the fundi; no meningeal symptoms; no symptoms of irritation from the still suppurating ear. Repeated lumbar punctures showed a considerably increased pressure (as much as 680 mm. H₂O) and a moderate increase of the cells in the lumbar fluid (about 50—60 cells) of a mononuclear type. A test-injection into a guinea-pig of one of the samples of the lumbar fluid proved conclusively the presence of the bacilli.

After a short stay at home the patient was taken in at Allmänna Barnhuset under the diagnosis, *meningitis ac. tuberculosa*. On admittance no headache. Nothing strikingly abnormal in the ears (Dr. SYK). The cranial nerves, nothing abnormal. The positive findings were: ataxia, a wide, spastic tottering gait. Romberg ++. Reflexes (of the patella and the Achilles tendon) lively. Pronounced hypotonia of the lower extremities. Mantoux ++ for $\frac{1}{10}$ mgm. —. *Summary*: Otitis for 3 months, symptoms of cerebral and meningeal irritation for 2 months, amelioration of these symptoms during the last month, those of cerebellar ataxia taking their place. At the same time a peculiar change of temperament. *Diagnosis*: tuberculum cerebelli, probably situated somewhat medially.

After-history: for 3 months after the demonstration the patient had been nursed at home, seemed »well», but afterwards began to cough. Was taken in at Barnsjukhuset Samariten, where he was nursed under the diagnosis: *Tuberculosis Lfgl. bronch. et pulm.*

Case II. Boy aged $2\frac{3}{4}$. Tuberculous exposure. Pirquet positive on admittance to the clinic 5 months earlier. *Diagnosis*: *Tuberculosis Lfgl. bronch. et pulm.* After recovery from measles at the hospital the tuberculous process grew worse. 2 months previously stiffness of the neck, hypersensibility, after 24 hours left-sided paresis of the lower facial muscles, tremor and paresis of the right arm. Lumbar puncture: pressure 230 mm. H₂O; Nonne +; 154 mononuclear cells per cmm. Ten days later the meningeal symptoms had disappeared, and the patient was clear and distinct. The patient now had paresis of both legs, and no patellar reflexes. After some weeks there appeared in the skull 2 tuberculous callosities, and at the same time sporadic tubercular nodules in the skin. Gradually the facial paresis diminished, and at the same time the paresis of the left leg became slightly reduced. Contracture in the right leg after some time. There was still no sign of patellar reflexes in either leg. Fundi: discs pink and somewhat blurred at the edges, no certain choked disc, but unquestionable two-sided papillitis.

Diagnosis: tuberculous meningitis, partly healed, having left as »scar» symptoms paretic conditions as described above and possibly tuberculosis of the brain, which on the basis of the clinical symptoms must be multiple, and which had given rise to a transient meningitis.

After-history: the patient died after a month. At the post-mortem examination there were found multiple tubercles, as big as a hen's egg, in the brain (cerebrum and cerebellum).

4. Dr. LINDSJÖ: *3 cases of chronic affection of the joints.*
5. Dr. MALMBERG: *Case of ichthyosis.*
6. Prof. JUNDELL: *On the effect of alcohol on the kidneys of children.*
Intended to be published in detail.

**Session of November 2nd 1923 at Kronprinsessan Lovisas Vårdanstalt
(Physician-in-Chief: Prof. Wernstedt).**

1. Prof. WERNSTEDT: *2 cases of Lipodystrophia progressiva.*

Case I. G. W., aged 7 years and 9 months. Since the age of five the face had gradually fallen off without any obvious



Fig. 1.

reason, and assumed an extremely wasted appearance. The skin on the cheeks can be raised in thin folds, only 3 mm. in thickness, and lively changes of expression bring out sharp thin folds. Otherwise the skin is of normal nature, the musculature of the face is strong, no degenerative reaction, the bones of the face (the cheek-bone, chin and jaws) prominent. The lipodystrophia seems all but exclusively to be concerned with the face; no striking reduction of the fatty tissue on the trunk and the upper extremities, and no obvious increase of the subcutaneous fat on the lower extremities. Nothing noteworthy in the internal organs. Pirquet and Mantoux negative. Wassermann negative. Roentgen: no changes demonstrable in the pulmonary area or in the skull.

Case II. M. H., aged 11 years and 10 months. Since the age of $1\frac{1}{2}$ —2 has become strikingly thin and shrunken in the face, but otherwise well. Striking atrophy of the subcutaneous fat in the face, and the underlying parts of the skeleton unusually prominent. Sharp thin folds on rapid changes of expression. The skin on the cheeks can be raised in thin folds, 3 mm. thick. In comparison with normal children of the same age, possibly some reduction of the fatty tissue on back and arms, and a somewhat more than normal development of the fatty tissue on the lower extremities, specially the calves. Nothing of particular importance in the internal organs. Pirquet positive. Wassermann negative. No degenerative reaction on stimulation of the muscles of the face.

2. Dr. RANKE: *Case of tumour of the brain?*

Patient 9 years and 4 months old. Admitted to the medical department $13/8$ 23. Ailing at the end of January. Suddenly fell ill on 3 March, with severe headache and vomiting. No rise of temperature, slight stiffness of the neck. Well again after a fortnight, but not quite herself again. In June a headache began, which continued throughout the summer with varying degrees of intensity. On 3 August again acutely ill with violent headache and vomitings; unconscious; 6—8 attacks of general tonic cramp.

Status, $13/8$. Tall thin girl slightly built, pale, no dyspnoea or cyanosis; headache; stands on her legs with difficulty. Pulse, 136—140 regular; temperature 37.2.

Lymph-glands: as large as a grain in the groin and in the neck; skeleton nil.

Heart: limits, $6 \times 2\frac{1}{2}$ cm., sounds clear; lungs nil; abdomen nil.

Reflexes: facialis phenomena negative. Patellar, triceps, radial, ulnar and Achilles tendon reflexes not obtainable. Babinsky nega-

tive. Pupils wide and non-reactive. No corneal reflexes. Tendency of stiffness of the neck and Kernig's sign. Nothing remarkable about the sense of pain, touch and temperature. Motility normal. General strength considerably reduced.

Throat nil; *tongue* nil; expressive muscles normal. *Urine* nil.

Eyes: complete amaurosis. Almost complete paresis of external muscles of the eye. Choked discs.

Lumbar puncture, $22\frac{2}{3}$; pressure 310 mm. Quite clear fluid. Nonne and Pandy positive. 2 cells per mm^3 , cobwebby coagulation.

Roentgen points to increased intra-cranial pressure.

Has been here $2\frac{1}{2}$ months, without any rise of temperature. Pirquet negative on two occasions. Intra-cutaneous reaction 0.1 and 1 mgr. Kock's tuberculin negative. WR of lumbar fluid negative.

The paralysis of the optic muscles has gradually cleared up. Optic atrophy on both sides has developed.

There is now a weak patellar reflex on the right side, an indistinct one on the left side. Babinsky negative. Corneal reflex normal. Walks quite well, if supported.

Has been quite clear-headed throughout. The general condition has considerably improved; cheerful and lively; talks with the children about her; interested; has increased 3.8 kg. since admission.

The general condition on admission (severe headache, paralysis of the optic muscles, conditions on lumbar puncture, choked disc) made us contemplate the diagnosis tumor cerebri. As regards local diagnosis, the most likely was a tumor in the pons or possibly on the base of the brain. Inconsistent with a tumor is the anamnesis, with the acute onset, and the general course of the illness with the decline of the symptoms and general improvement. A tumor of a chronic inflammatory kind is probably out of the question. 2 Pirquet negative. Intra-cutaneous reaction negative. Wa.R. negative.

Abscess of the brain must be excluded from the outset, as there is no visible cause for anything of the kind, and the patient has throughout been completely free from fever.

One might assume the acute exacerbation of symptoms on admission being caused, for instance, by a bleeding in a glioma, which symptoms since declined. But the general improvement does not make this probable.

The most likely diagnosis is a chronic serous meningitis. Most of the symptoms and the history agree pretty well with this. But in that case the paralysis of the optic muscles is a little difficult to explain, as our notion of serous meningitis, with fluid poor in cells, does not include any fresh formation

of tissue round the nerves. But cases have been described in which the local symptoms have led to the diagnosis of tumour, but in which the autopsy revealed only serous meningitis — either local or general.

Thus it is impossible to make any definite diagnosis. What must be regarded as most probable is a serous meningitis or a tumour with non-typical course.

Session of November 21st 1923 at Svenska Läkaresällskapet.

Prof. L. LANGSTEIN (Berlin); *Kritik der modernen Ernährungsfragen mit spezieller Berücksichtigung der Diätetik der Durchfall-erkrankungen im Kindesalter.*

Session of December 10th 1923 at Svenska Läkaresällskapet.

Miscellaneous business of the Association.

Session of January 18th 1924 at Svenska Läkaresällskapet.

1. Dr. MALMBERG and Dr. OLIVECRONA: *Operated case of chronic hydrocephalus.*

L. M., aged 13. In 1918 sure case of meningitis with high temperature, turbid liquid containing mainly polynuclear leucocytes. No tuberculous bacilli. A somewhat protracted course, about 6 weeks. Was afterwards well until the spring of 1921, when he had measles. After that, headache now and then, which, however, does not appear to have been very bad. At the close of 1922 he began to complain of tiredness in the eyes and dimness of vision. At that time he was examined at the Sabbatsberg Hospital, where nothing pathological was found in the fundi. In the spring of 1923 he grew worse, and often had headache, sometimes with vomiting. In May he was admitted to Sabbatsberg Hospital under the diagnosis hydrocephalus internus. The chief nervous symptoms he then displayed were those of increased pressure: the beginnings of choked disc, lumbar pressure 300 mm. H₂O, a slight increase of albumin in the liquid. Amongst local symptoms a slight trembling in attempts at pointing, most marked in the right hand. Guinea-pig test of the lumbar fluid negative. He was treated with potassium iodide, and had a lumbar

puncture once or twice, which last is said to have had a favourable effect on the headache. His general state grew gradually worse, and his headache grew worse and he vomited several times a day. — At the end of August 1923 he was admitted to Allmänna Barnhuset. At that time the patient had a choked disc of 2 D, trembling hands, hypotonia of muscles, especially those of the arms, and the tendon reflexes somewhat exaggerated. He was treated for a couple of months with repeated lumbar punctures, which showed a pressure varying between 150 and 300, usually about 250 mm. H₂O. — Pirquet negative. Wa. R. negative. The final diagnosis was meningitis serosa, with the reservation for the possibility of a tumor cerebelli. The patient was handed over for operation to the Surgical Clinic of the Seraphim Hospital, ²/₁₁ 23.

Positive nerve symptoms.

Pressure symptoms. Two-sided choked disc of 1—2 D. Periodical occurrences of severe headache, accompanied by opisthotones-like contractions of the neck and back muscles. Roentgen shows a diffuse bony atrophy of the skull, retaining the form and contours of the sella. Exaggerated tendon reflexes.

Local symptoms. Cranial nerves: possibly a slight facial paresis on the right side. Cerebellum: want of symmetry of both the upper and the lower extremities, most pronounced on the left side. Evident tremor on attempts to point. Possibly adiodocokinesis in the left arm. Evident stiffness of the neck; sensitiveness to pressure over the muscles of the neck, chiefly on the left side. Gait: unsteady on turning round. Romberg +. Cannot stand on one leg.

Diagnosis: Tumour cerebelli, probably a solitary tubercle on the left side. The decisive features of the diagnosis were: puncture of the ventricles, pressure 500; the blue colour did not reach down to the lumbar fluid, which indicated a hydrocephalus internus. Besides this there were also clear, though not pronounced, cerebellar symptoms.

Operation, ²³/₁₁ 23 (Dr. OLIVECRONA). Laying bare the cerebellum on both sides revealed nothing abnormal either to palpation or to inspection. In particular, no displacement of the two hemispheres. Consequently the operation was concluded as a decompression.

After-history. Since the operation, has been free of headache, the choked disc has completely disappeared, while normal eyesight has been preserved. Of cerebellar symptoms there is now left only a certain tottering in the gait, noticeable only in an insignificant wobbling when the patient turns quickly.

Comments. The diagnosis in this case is uncertain. The pre-operative diagnosis was tumour cerebelli, possibly a solitary tubercle; and this was supported by the occurrence of hydrocephalus internus, with associated symptoms, though slight ones, in the cerebellum. Sensitiveness to pressure in the neck and stiffness of the neck were the symptoms which in this case may certainly be regarded as the most valuable. The final diagnosis must for the present be regarded as uncertain. The absence of any kind of dislocation of the cerebellar hemispheres, as observed at the operation, makes it most probable that the tumour, if such exists, occupies a median position. Other diagnoses are also conceivable; but a discussion of these possibilities would be far too speculative to possess any great interest.

2. Dr. BÖTTIGER: *Cases of diabetes treated with insulin.*

An account, with demonstration of graphic tables, of 5 cases of diabetes at the ages of 7 to 13, which in the course of several years had been treated according to the methods hitherto current. None of the cases had so far been able to be kept free of sugar and acetone, even with the maximum restriction of food supply: nor had it been possible to get the patients to increase either in length or in weight. 3 of the cases it had been possible to keep free of sugar and acetone during treatment with insulin, while 2 continued to have small quantities of sugar. The insulin injections had been given once daily. On one occasion one of the patients suffered a hypoglycaemic reaction $2\frac{1}{2}$ hours after the injection, but this rapidly declined after the supply of carbohydrates per os. All the cases had increased considerably in weight, and the general condition had improved considerably. The patients, who had previously been dull, indifferent and enfeebled, with a constant complaint of pangs of hunger, were now lively and interested, satisfied and content with their food and had good bodily strength.

3. With regard to a request made by the Swedish Association of Physicians for an expression of opinion with regard to the qualifications that ought to be required for the right to advertise children's diseases as a speciality, the section had appointed a committee for the treatment of this question, whose proposals were approved at this session.

**Session of March 14th at Allmänna Barnhuset (Physician-in-Chief:
Professor Jundell).**

1. Dr. WEJDLING: *Case of nephrosis, observed in conjunction with J. JUNDELL.*

H. A., a boy aged 5. Nothing hereditary. Parents quite healthy. No tuberculous exposure. Mother W. R. negative. No children's diseases. Had never had a sore throat, but had sometimes coughed a little. Patient quite well until August 1923 when he became peevish and irritable. No fever (temperature not taken) and no eruptions. Legs and eyes then swelled. 10 ‰ albumin in the urine. The patient was dieted at home (1 litre of milk per 24 hours — fruit — bread without salt — sugar; no fish and no meat), and became better: $\frac{1}{2}$ ‰ albumin at the end of November 1923. Then developed a cough, and the albumin rose to 6 ‰. In January 1924 vomitings and diarrhoea: 3—4 evacuations per 24 hours, thin as gruel. The last two days before admittance to Allmänna Barnhuset the swelling in the legs and eyelids had increased considerably. No infectious diseases in the neighbourhood. Since 23 December 1923 the patient had been up one hour every day.

Status on admission to Allmänna Barnhuset, 13/1 24: general and strongly pronounced oedema; eyes swollen up. General state of health not much affected. Complexion pale. Mucous membranes pale. No cyanosis. *Throat:* slightly red; tonsils moderately enlarged and cryptic. *Lungs:* dullness on both sides from the base to angulus and at the side, but no other pathological symptoms. *Heart:* clear sounds. *Abdomen:* girth 71 cm., distended, ascites (evident »transmitted thrill» and dullness). *Urine:* Heller + + + +; Almén —. Sediment: numerous groups of leucocytes, no casts, no red blood corpuscles. Esbach: 24 ‰. Specific weight, 1.035; quantity of urine 100 cm.³ Blood pressure: diastolic, 85, systolic 94 mm. Hg, non-protein nitrogen 0.046 gm./100 cm.³ blood. Three days later non-protein nitrogen 0.021 gm./100. W. R. of blood and lumbar fluid negative. The quantity, specific weight, albumin-content (Esbach) and chloride-content of the urine were taken daily throughout the stay in the hospital. The sediment in the urine was examined two or three times a week: there was never seen a red corpuscle, but varying amounts of leucocytes and hyaline casts. »The urinary centrifugates contained a large amount of doubly-refracting matter, partly in the cells, sometimes reminding one of fat grain cells and enclosed in casts, and sometimes in the form of doubly-refracting drops of varying size» (Professor F. HENSCHEN). Blood

chlorides, 0.551/100 cm.³ (MALMBERG). Attempts were successively made with various diuretics — urea, diuretine, digalene, thyreoidea, theocino-acetas natricus, hot wet packs, Carrel cure, without any tangible result. ²⁸/_s 24 there was administered a flat teaspoonful of liquorice powder three times: evacuation 5—6 times daily, loose. ²/_s 24: urine 730 cm.³; ³/_s 24, 1,040 cm.³; Blood-pressure still low; oedema vanished. ¹⁰/_s 24: scarlatinal rash; Urine, 140 cm.³. ²⁵/_s 24: rubeola-like rash; urine still small in amount. Died in coma, ³¹/_s 24. For 1—5 days before each increased diuresis, an abundant excretion of chlorides. Clinical diagnosis: nephrosis, of unknown etiology.

Post Mortem findings: Large multi-coloured kidneys — Pleuritis sero-fibrino-purulenta. Microscopical examination of the kidneys: (1) interstitial nephritis of the kind usual in scarlatina; (2) no substance colourable with scharlach root; (3) no trace of hyalin degeneration with Pfister stain; (4) pronounced hydropic degeneration of the tubular epithelium with large vacuoles (Dr. REUTERVALL). To sum up: no unmistakeable signs of nephrosis. Probably the nephrosis had been cured, and consequently the dominating feature is the early scarlatina nephritis. The pronounced hydropic degeneration is of debateable significance.

2. Dr. MALMBERG: *Case of myeloid leucaemia in a child 13 months old.*
Published in *Acta Paediatrica*, Vol. IV., p. 410. *Case II.*
3. Dr. HJÄRNE: *Case of pulmonary tuberculosis with an unusually large number of tubercles in the skin.*
4. Dr. LINDSJÖ: *Case of congenital obliteration of the gall-ducts?*
5. Dr. WEJDLING: *2 cases of encephalitis, observed in conjunction with J. JUNDELL.*

Case I. S. A., a boy aged 3. No tuberculous exposure. The patient was healthy at birth and was breast-fed during the first 5 months. At the age of 6 weeks he began to lie pale and motionless, had high temperature (39°), and appeared to sleep. Lay in that condition for one month. (A child of the same age was ill in the same way at the same time in a neighbouring house.) Scarlatina at the age of 2 ¹/₂ months. At that time showed peculiar movements throughout the body, which have since continued.

Status, ¹¹/_s 24 at Allmänna Barnhuset. Mental state: a fairly contented and quiet behaviour. Not fractious or given to crying;

a rather dull expression in the eyes, but nevertheless distinctly follows what is going on. Does not speak at all, and makes no noises or babblings of his own. Does not in any way express any desires, except by feeling for articles that are held near him and getting hold of them (see below). He hears distinctly, and in so doing shows his pleasure by the expression on his face. Is quite ready to eat, but does not express hunger or other feelings. Incontinence of faeces and urine. Cannot support himself or sit alone. When he sits with support, the trunk collapses with marked kyphosis. In this position he cannot keep his head quite steady, though more or less fixed. Sleeps well with a normal length of sleep. There is nothing to indicate that he suffers from pain or other subjective disturbances in sensibility. General development of the body bad. Flesh loose and scanty. The muscles do not give the effect of being really lax, on the calves somewhat tense. Pale. Hypotonia in all the extremities. The most striking thing is a constant restlessness of the muscles, most striking in the extremities, which, when he is awake, are constantly carrying out fairly quick flinging movements. In the large joints these movements are great, and consequently the extremities move about in different directions very considerably. In the small joints the movements are partly of an athetotic nature, though of more or less myoclonous character. The hands are clenched and opened. The feet and toes alternately bend and stretch. But the left foot seems to keep fairly continuously in a moderate equino-varus position, which, however, is sometimes interrupted by a rather quick twitching, which moves the foot in the opposite direction. Both feet very much relaxed, the left foot possibly more so than the right. The trunk takes part in the involuntary movements by sudden swingings, writhings and bendings; but these movements of the trunk do not occur so frequently, wherefore he lies more or less still so far as the trunk is concerned. The movements of the head are also fairly infrequent. The muscles of the face contract now and then, but not instantaneously. When he is being fed, his tongue and jaw execute a number of involuntary movements, which somewhat interfere with chewing and swallowing. When he is sleeping, not much of these movements is noticed. What is most striking then is a number of myoclonic twitchings in the fingers, less frequently in the larger extremities, and also some sucking movements with the mouth. Reacts but slightly to pricking with a needle, and only, it seems, after repeated ones; so too when the skin is pinched, in which case one has to pinch very

hard and long, which brings about weeping for a short time, but he soon goes back to his ordinary expression.

Summary. Dullness, scarcely any voluntary movements, scarcely any expressions of feeling, sees, stares, and to some extent follows what is going on around him. General motor restlessness of a myclonic-choreic character. It is impossible to say anything with certainty about the reflexes, as the myoclonic-choreic movements constantly interfere with the examination.

Diagnosis: status postencephalitis.

The patient died on $24\frac{1}{3}$ 24 of measles, at the same time as the rash broke out. P. A. D.: Bronchitis purulenta.

Case II. B. L., a boy aged 3 years and 7 months, born two months before the time; weight at birth, 1,800 gm. No tuberculous exposure. The mother had gone through 11 deliveries; 2 foeti eviscerated, two delivered by forceps (the left part of the mother's pelvis had been bent in by an accident), one by Caesarian operation. The patient is a twin; the other twin is »nervous» and has a bad digestion, but is otherwise healthy. The delivery was spontaneous, 24 hours after that of its twin; no Schultze movements. The patient was healthy at birth. Breast-fed for 3 months and then had a bottle. Has never had convulsions. Began to walk at the age of 2 years and 1 month, and at that time said isolated words such as *mamma*, *pappa*, *vatten*, etc. At the age of 11 months fell 1.5 kg. short of normal weight. In the middle of September 1922 the patient had a cold in the head with a high temperature and became drowsy. At this time he fell out of his bed (one meter above the floor). No injury was noticed and he slept quietly that night; but on the following morning the father noticed that his whole body was twitching as he lay and that his »eyes rolled»; he was not hot, but he looked dullish (at the time his brothers and sisters were all well). Since that time the twitching has remained; and the more the patient moves, the more active are the twitchings.

Was admitted to Allmänna Barnhuset on 3 Jan. 1923. Can say »pappa» and »mamma», but no other words. Understands simple orders; points to himself when asked, »Where is Bengt?» Takes one by the hand when he is asked to say, »How do you do?» Takes a sitting or other posture by himself. Can walk without support. He seems to follow what is going on, but with rather a dull and unchanging expression in his face. Laughs sometimes, but hardly ever cries. If he has toys given him, he mostly sits and picks at them, but yet understands to some extent how to use them rightly. His sleep seems to be normal. He walks with

legs wide apart, swinging from side to side, stamping with his knees bent backwards; advanced case of genu valgum. When he is sitting, he trembles with large slow movement, especially in the lower extremities, but also slightly in the trunk; sometimes the movements are more like twitchings at a moderate speed. As soon as he tries to grasp an object, the trembling becomes active in the upper and lower extremities; and then also there is a distinct trembling in the trunk. Many of the movements of the hands are of an athetosis type. When he tries to get hold of objects, there is intention tremor and he shakes all over the body. Intermittent priapism. (He can be managed in such a way as not to defaecate in bed, but he wets his bed.) Hypotonia. No very pronounced laxity in the muscles.

Reflexes. Patellar, cremasteric, and abdominal reflexes seem to be normal. Babinsky uncertain in the right foot, negative in the left foot. Reacts to painful stimuli by changes of expression, but cannot be induced to cry. If pricked makes defensive movements, but does not cry. No pareses of the muscles; no nystagmus. Hears.

Summary: dullness, psychomotor obstruction, tremor, ataxia. During his stay in the hospital improved spontaneously after a little time and acquired livelier expressions in the face. Was discharged from the hospital better, $15/4$ 24.

Diagnosis: Status postencephalitis.

6. Dr. LINDSJÖ: *Demonstration of Professor JUNDELL's suspended bed for the treatment of eczema.* See too p. 446.

**Session of April 7th 1924 at Kronprinsessan Lovisas Vårdanstalt
(Physician-in-Chief: Professor Wernstedt).**

1. Dr. BÖTTIGER: *Case of Morbus Banti.*

Girl, 8 years old, with the symptoms characteristic of »Morbus Banti»: enlargement of the spleen and of the liver, anaemia and leucopenia. Wassermann's reaction indistinct. Sachs-Georgi, negative. After she had been staying in the hospital about a fortnight the mother, after she had been subjected to strong pressure not to keep back anything of the pre-history, stated that the girl when quite young had been treated for Lues hereditaria. Under antiluetic treatment both the enlargement of the spleen and that of the liver decreased.

2. DR. RANKE: *Case of diabetes insipidus.*

Boy, aged 12; first child in a family of 5; brothers and sisters healthy. Father aged 45, nervous; mother healthy. In other respects nothing of interest in the way of heredity. Breast-fed; normal development. — Since the age of 2 tired and pale; frequent headache. During this period had begun to drink a great deal and to make water often. Had of late drunk 7—8 litres in 24 hours, even during the night. Had not grown of late years; bad appetite.

Status. Somewhat pale, with little flesh. The lymph-glands as big as beans at the angles of the jaws. *Skeleton:* head somewhat large, 54 $\frac{1}{2}$ cm. round, of normal form. Nothing else to remark. Lungs, heart, abdomen normal. Patellar reflexes brisk. *Urine:* clear, light yellow; specific weight 1.003. Amphoteric reaction. No albumen, no reducing substance. *Fundi:* vessels somewhat tortuous; papillae somewhat blurred; nothing else to note. Red blood corpuscles, 5,500,000, white 7,600. Differential count: neutrophils, 56 %; eosinophils 4 %, small lymphocytes, 21 %, large mononuclear and transitional forms, 19 %. Blood-pressure 90/65 mm. Hg. W.R. negative. Pirquet negative. Roentgen of the skull shows nothing abnormal.

On admission Pt was put on a saltfree diet. The urine varied in amount between 3,000 and 5,700 cm.³, its specific weight being 1.002 and 1.003. No reducing substance. Very thirsty, drinks even at night. Makes water 7 or 8 times a day and 3 or 4 times in the night. After 5 gm. NaCl per os (on experiments with 10 gm. the patient vomited the whole), the urine was taken at intervals of half, one, two hours. Specific weight, 1.003—1.004, and the amount for 24 hours was 4,515 cm.³. The patient was given pituitrin $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ cm.³ \times 2 subcutaneously; and after only one hour the amount of urine proved to be less, and the specific weight rose to 1.012—1.013. The quantity for 24 hours varied from 1,620 to 2,900 cm.³. The effect usually passed over after 3—4 hours, and the amount of urine then increased again, with the specific weight at 1.003—1.004. No subjective trouble after the pituitrin test; the patient usually felt brighter when the quantity of urine was lower. The blood-pressure was constant during the experiment. On exclusion of pituitrin the amounts for the 24 hours again rose to about 4,000 cm.³.

A days results of administration of pituitrin:

		Specific weight.
9.45 a. m.	$\frac{1}{4}$ cm. ³ pituitrin	
10.15 »	250 » urine	1.003
10.45 »	25 » »	1.013
12 noon	60 » »	1.012
1 p. m.	180 » »	1.005
2 »	225 » »	1.004
3 »	300 » »	1.004
4.30 »	$\frac{1}{4}$ » pituitrin	
5 »	300 » urine	1.005
7 »	40 » »	1.013
8 »	325 » »	1.008
Night urine		1.004
Amount for 24 hours: 2,950 cm. ³ .		

During his stay in the hospital the patient became generally better, brighter and more cheerful. Towards the end of his stay the quantity of urine was 2,300—3,300 cm.³ and one occasion up to 4,000 cm.³. Specific weight, 1.003—1.004.

3. Prof. WERNSTEDT: 2 nerve cases.

Case I. Girl, aged nearly 11, born two months too soon, with a weight of 900 grammes. Nevertheless developed normally. For the last six months the girl has avoided using her left arm to the same extent as the right arm and let it hang down limply; and it has also become thinner than the right arm. Before these symptoms were observed, the girl had been ill a couple of days with »influenza».

Present status. The whole of the left half of the body seems to be behindhand in development, especially the left arm. The distance from the acromion to the end of the radius is 1.5 cm. shorter, and that from the end of the radius to the end of the second finger 1 cm. shorter, on the left arm than on the right one. The breadth of the left hand is 1 cm. less. The distance between spin. il. ant. sup. and the malleol. ext. is 1 cm. shorter on the left side than on the right side, while both feet are of the same size. The left upper arm and the left calf are each 1 cm., and the left forearm is barely 1 cm. smaller in circumference. An evident diminution of strength in the left arm, especially the deltoid, which is quite appreciably atrophied. Completely relaxed in the shoulder with a certain amount of laxity in the shoulder-joint. Relaxed in the arm in general, and also in the left leg,

where the gross strength is not appreciably reduced. Greatly exaggerated patellar reflex and Achilles reflex on the left leg. On the same side knee and ankle clonus, and positive Babinsky. Periosteal tendon reflexes brisk in the left arm, weak in the right; weak abdominal reflex on the right side, extinct on the left side. Can move the left arm and hand in all directions but fumblingly and consequently lets the arm hang motionless for the most part. The tongue, when stuck out, deviates constantly to the right; the left half of the palate moves weakly, and the uvula is drawn markedly towards the right. Sensibility and mental state normal, as is also the general state of development.

Case II. A boy aged 4, who, without any previous illness perceptible to the parents, began to walk unsteadily one week before admittance to the hospital, $24/8$ 24. Is said to have easily fallen and tripped over raised thresholds and the like. The left foot in particular has given the impression of being stiff. When admitted, the child showed a marked ataxic and somewhat spastic gait, which completely prevented him from walking by himself, and a certain degree of rigidity in both legs, especially the left leg and more particularly in the left foot, which was slightly contracted in a position of equinus. Exaggerated patellar and Achilles reflexes, especially on the left side, and positive Babinsky, especially in the left foot. Abdominal reflexes indistinct on the left side, distinct on the right side. Otherwise nothing particularly remarkable. Since his admittance the symptoms have somewhat improved: the boy can now stand and walk more or less by himself, but still in a markedly ataxic manner. On the other hand, there is no very evident spasticity.

The appearance of the symptoms in the autumn in the first case after a previous influenza-like illness, at a time when quite a number of poliomyelitic cases occurred in Stockholm, and the flaccid paralysis, especially in the deltoid region, would seem, amongst other things, to indicate that it is probably a case of poliomyelitis. The diagnosis in the second case is still more difficult to make with certainty. The acute onset with ataxic and spastic symptoms and the progressive improvement, however, remind one very much of what is found in certain cases of abortive poliomyelitis. The probable diagnosis in both cases, therefore, is epidemic poliomyelitis.

4. Dr. BÖTTIGER: *Case of endophlebitis hepatica obliterans.*

Published in *Acta Pædiatrica*, Vol. V, p. 144.

5. Prof. WERNSTEDT: *Some observations from an epidemic of measles.*

A single-house epidemic of some 20 cases of measles. The first case occurred $^{28}/_{12}$ 23 on the intermediate floor of the hospital. All children on the intermediate floor who had not previously had measles were immediately discharged, and no new cases occurred among the remaining children. Secondary cases occurred in three groups, $^{9}/_{1}$ 24— $^{10}/_{2}$ 24. Amongst the secondary cases that occurred first ($^{8}/_{1}$ 24— $^{10}/_{1}$ 24) there were two one-year-olds, one on the bottom floor at the opposite end of the building to that where the first case occurred, and one on the third floor. Neither of these two children had on any occasion been on the intermediate floor and the second one had been isolated for a fairly long time owing to pertussis. The other children, on the other hand, had been on the intermediate floor on one occasion (Christmas Eve), that is to say while the first patient was in the incubating stage. Thus the infection must have been conveyed to the two one-year-old children in question either through healthy bacilli-carriers amongst the staff or through currents of air in the corridors and stairways of the hospital.

In immediate connection with this outbreak of measles there appeared, as has been often observed before, an outbreak of rubeola, and during the measles epidemic there occurred a few cases in which diagnosis wavered between morbilli and rubeola. In one child not quite 2 months old there appeared as the only symptom of measles(?), simultaneously with quite typical cases among the neighbouring children, a slight rise of temperature, to 37.8. A child $3\frac{1}{2}$ months old, whose mother had had measles, developed a cold in the head, conjunctivitis and typical morbilli eruption. In a one-year-old suffering from intestinal infantilism, there appeared, relatively early in the incubating stage, that is to say, 4 days before the conjunctivitis and 8 days before the rash, a temperature of 38° — 39° and leucopenia (4,600—4,200). In one case there appeared apparently typical Koplik's spots. This remained, however, after a stay of several weeks in the hospital, when the child was discharged. A close examination showed that the mucous membrane of the mouth was to a large extent covered with fine, punctate thickenings of the epithelium, which thus during the catarrhal stage had given rise to the appearance of Koplik's spots. Thus one must look out for the possibility of the occurrence of pseudo-kopliks.

6. Dr. SYK: *On the treatment of acute contracting inflammations of the upper air-passages, especially pseudo-croup.*

Published in *Svenska Läkartidningen* 1925, p. 657.

Session of June 6th 1924 at Svenska Läkarsällskapet.

In accordance with an earlier resolution of the Section, the Committee of Enquiry into Measures for Promoting the Care of Children in Sweden had been charged to negotiate on this question with the Child Care Committee of the Swedish Poor Assistance League. As a result of these negotiations there was placed before the meeting draft statutes for an association called »Svenska Fattigvårds- och Barnvårdsförbundet». This draft was approved as an acceptable basis of co-operation. — The Section appointed an interim board, which should for the present deal on its own responsibility with the matters that might result from a continuance of negotiations with the Swedish Poor Assistance League and which could promote the work of the Section coming under this heading.

**Session of October 3rd 1924 at Kronprinsessan Lovisas Vårdanstalt
(Physician-in-Chief: Prof. Wernstedt).**

1. Various business of the Association.
2. Prof. WERNSTEDT: *Case of mongoloid idiocy.*

A six year-old mongoloid idiot with pronounced symptoms. It is worthy of notice that the head had not assumed the typical, strongly brachycephalic shape (fronto-occipital diameter = 175 mm, transversal diameter = 135 mm) and that the circumference of the head is fairly normal for the age (51 cm).

3. Dr. BÖTTIGER: *Case of post-operative myxoedema.*
4. Prof. WERNSTEDT: *2 cases (children of the same parents) of endocrine disturbances(?) + slight hydrocephalus.*

Case I. I. E., aged 2 years and 3 months. Normal birth. Breast-fed 3 months. Walked with support at one year, and without support at 1 1/2; grasped at objects at 3 months; head always balanced. Can say single words. Parents cousins, in other respects nothing of importance in the family history. Upper part of the head large at birth. The abundant hair at birth began to fall off at 4 months, and there was then discovered an abundant network of veins over the head. Nystagmus during the last few months. Circumference of the head at 16 months 48 cm., now 49 cm. Proportions between face and skull now more normal

than a year ago; and the eyes, which previously looked as if they belonged to the lower half of the face, have now a normal position in the head. Umbilical hernia appeared at 8 months.

Status. Somewhat small for the age (81 cm., weight 9,650 gm). Skull somewhat hydrocephalic and at the same time somewhat »Turmschädel». The frontal bones forming towards the back an excrescence some centimeters broad and long, round which there rises the anterior fontanelle, which is bent by upward-turned sharp



Fig. 2.

bone-edges in a crescent shape and in a curve concave in front, and which measures $6\frac{1}{2}$ cm. in frontal diameter and 2 cm. in sagittal diameter. Moderate tension. The posterior left-lateral fontanelle, and also the posterior fontanelle, open, with hard edges. On the top of the bald head an extremely swollen net of veins, forming in the for. pariet. an expansion of the vein which is about as big as a hazel nut, pulsating, and easily compressible (see fig. 2). The eyes somewhat oblique, no exophthalmus, swollen eyelids and a flat, broad, sunken root of the nose. The face in other respects thick, puffy, and broad and, as it were, flattened from before backwards; the tongue very often visible between the

swollen lips; but of normal size. The cretinous appearance (see fig. 3) stands in contrast to the extremely lively and wideawake expression, the active movements and the normal intelligence of the patient. The proportions of the body normal in other respects; no signs of rachitis. No teeth. Umbilical hernia at least as big as a hazel nut. Snuffling respiration. The skin dry on admittance but now (after thyroid treatment) soft and flexible, on the somewhat short and broad hands especially loose and easily moved about. An examination of the eyes showed distinct, though not any marked degree of optic atrophy; the disc edges and vessels negative. Lumbar puncture: somewhat raised pressure; Pandey negative; Nonne negative; 3 cells per 2 mm.³. Wassermann negative in both child and parents.



Fig. 3.

Case II. G. E., aged 1. Breast-fed 4 months. Abundant growth of hair at birth; at the age of 4 months the hair began to be straggling and to fall off. The fontanelle considerably greater at 2 months than at birth; swelling of the network of veins. Circumference of the head at 2 months, at 8 months and now (1 year) 39 1/2 cm., 42 cm. and 45 cm. respectively. The same cretinous appearance (see fig. 4) as the sister, with swollen eyelids and puffy appearance, and a sunken broad root of the nose and a flattened face, with the tongue usually sticking out between the lips; hair extremely thin, sparse and straggling. The skin, (somewhat dry and rough on admittance) somewhat more swollen than in the case of the sister on the body in general, and in particular on the hands, which are strikingly short and broad, with short fingers. Umbilical hernia as big as a walnut. An extensive, though not very fully developed, network of veins over the skull and a not very actively throbbing venous cul-de-sac at for. pariet. The skull somewhat squarish. No signs of rachitis. No teeth. Roentgen shows, in this case and in the case of the sister, normal conditions of bone on the hands and skull, with the exception



Fig. 4.

of a thinning out of the latter owing to increased pressure. The anterior fontanelle 9×7 cm. The posterior and lateral fontanelles also somewhat open. The bones have sharp edges everywhere. The lower extremities possibly somewhat short. Fundi negative; the veins perhaps somewhat wide and winding. Lumbar puncture: 2 cells per cubic mm; Nonne and Pandy negative. Bright and lively, with normal mental development.

Diagnosis: compression of the venous lumina on the base of the skull owing to defective development of the occipital bones and a consequent stasis of the veins with slight obstructive hydrocephalus. Pathogenetically may be discussed the possibility of some rudimentary form of chondrodystrophy or a pluriglandular(?) endocrine disturbance.

5. Dr. BÖTTIGER: *Case of myelitis.*

6. Prof. WERNSTEDT: *2 cases of septicaemia, with a somewhat unusual set of symptoms.*

Case I. Girl, aged 2 years 4 months, who fell ill $^{20/7}$ 24 with temperature of 40.2 and diarrhoea. Urine turbid with pus. $^{3/8}$ 24 a red spotty eruption on the feet and hands, which on the following day spread to the buttocks. Taken in at the hospital, $^{5/8}$ 24.

Status: a girl of normal size with splendid flesh; showed no consciousness to powerful stimuli; reacts to touch but not to speech. Spread over the whole body, with the exception of the head, there are brownish red spots of larger or smaller size which become quite pale under pressure, and which run together into areas as large as the flat of the hand on the buttocks and the flat of the foot. Pupils greatly contracted, convergent strabismus, body relaxed; no stiffness of the neck; eyes injected and somewhat

swollen. Lay for several days in this condition, and with temperature falling from 40.2 to normal ($8/s$ 24). The urine yields traces of albumin and numerous hyaline and occasional granular casts, and red and white blood corpuscles. Only on $11/s$ 24 did the apathy begin to disappear, when she occasionally opened her eyes and on $12/s$ 24 was conscious for short periods. Fully conscious $13/s$ 24, when she responded if spoken to. During the next few days could not keep her balance when she was set up in bed. Capacity of balancing herself returned gradually, but was still unable to walk without tumbling down immediately. After some time recovered complete capacity to balance herself, even in walking. At the same time as she recovered consciousness there was noticed in one cornea a cloudiness with active pericorneal injection, why the patient was handed over to the Eye Department, where she was admitted for *ulcus serpens*, $20/s$ 24. Even then was unable to walk without losing her balance, but the urine was practically all right. The case may be regarded as a general infection with metastasis or toxic products, giving the impression of an encephalitis in conjunction with pyelonephritis and *ulcus serpens*.

Case II. Boy, aged 1 year and 10 months, who fell ill one week before admission with violent diarrhoea and vomitings. More and more apathetic during the last few days. The child was completely unconscious. On the following day remained unconscious, with slight convulsions now and then; no stiffness of the neck, but rigidity in the back. Very deep and rapid toxic respiration throughout. The urine contains traces of albumin, no reducing substance, no acetone. Gives the impression of meningitis. Lumbar puncture, however, quite normal, and no increase of pressure. After a little time rapid return to complete health.

The case agrees in the main with typical attacks of alimentary intoxication in infancy (note the toxic breathing).

7. Prof. WERNSTEDT: *Case of purpura abdominalis.*

Boy aged 12, who fell ill 5 days before admission with pains in the right side of the abdomen. On admission 38° , and resistance on the right side of the abdomen. Appendicitis suspected. Expectant and dietetic regime. The temperature during the next few days not higher than 37.7° . Continuance of rather severe pains. A week after admission discharge of blood from the rectum. Transferred to the Surgical Department. Nothing wrong on rectoscopy. Fresh bleeding a few days later from the

bowels, and such severe pains that the boy screamed. Exploratory laparotomy. Coecum and appendix called for no remark. Marked changes of an inflammatory(?) nature were found in the proximal part of jejunum. The intestine very oedematous. The wall of the intestine thick, and the mesenteric attachment felt nodular. Numerous bleedings both fresh and of older date. Non-calcified adenomas of various sizes scattered all over the mesentery. The intestinal border of the mesentery the seat of obvious changes, the whole of this being lined with nodules, as large as a hazel-nut in size and of firm consistency for about the extent of a meter. The diagnosis was thought to be the formation of malignant tumours, and the wound was closed. After some time, however, there appeared at the extremities numerous large and small haemorrhages in the skin, quite close together, as well as blood in the urine; and the case thus showed itself to be purpura abdominalis and was cured (Blood platelets according to Bizzozero-Sahli 330,000; according to Kristenson, 480,000).

8. Dr. LAGERGREN: *Demonstration of an injection apparatus in pocket form.*

Session of November 10th 1924 at Allmänna Barnhuset (Physician-in-Chief: Prof. Jundell).

1. Prof. WERNSTEDT: *Case of meningitis serosa.*

Boy, aged 9, who has suffered for several years from recurrent attacks of enterocolitis. About 3 weeks before admission began to have a raised temperature, which ranged between 38° and 39°. Occasionally a few days of normal temperature. During this period loose and mucous evacuations. A week before admission began to feel stiff in the neck and complained of headache, and the same day he was admitted (¹/₁₀ 24) he began to see badly. No mental cloudiness, vomitings or convulsions. On admission, extremely emaciated, pale and weak; pronounced stiffness of the neck and Kernig. The following day paresis of the facialis on the left side and a blurred edge of the disc in the left fundus. The disc of the right eye could not be seen because the eyes were fixedly directed to the right. Lumbar puncture: pressure 210; 415 cells, exclusively mononuclear; Pandy and Nonne positive; cabweb coagulation. After a week normal temperature and improved meningitis symptoms. ¹⁰/₁₀ 24. Stiffness of neck, Kernig and paresis of the facialis completely vanished, and consciousness completely restored. Lumbar puncture: pressure

160—170 mm.; 26 mononuclear cells; Nonne and Pandy slightly positive. Lumbar puncture (²⁸/₁₀ 24): pressure, 220; Nonne and Pandy negative; no cells. Pirquet and Mantoux (1 mgm) negative. The punctures sterile; guinea-pig test. negative. In view of the general state of emaciation and other symptoms, the diagnosis was at first tuberculous meningitis, but in view of the issue, this diagnosis must be regarded as extremely doubtful. No definite etiological diagnosis can be made, but amongst the serous meningites which might be considered, one may perhaps think first of a poliomyelitic meningitis. The clinical picture agrees completely with a poliomyelitic meningitis: special stress may be laid on the spinal character of the meningitis which was first neglected but was very pronounced. The period of the year is also that, which tends to produce poliomyelitis.

2. DR. HERLITZ: *Case of luetic periostitis.*

3. DR. HERLITZ: *Case of hemiplegia in a six-year-old child.*

Boy, aged 6. No tbc hereditary or exposure. The father treated for three years during the time just before the birth of the child for lues. Had W. R. positive in the blood »for a year or so». The mother is said to have been healthy(?). W. R. could not be taken with her. No miscarriages. The patient is the only child after a married life of 9 years. Weight at birth 3,000 gm. Is said at that time not to have had any coryza or eruptions. Is said to have always been healthy. Sight and hearing normal. No special infectious diseases. Not even recently headache, vomitings or change of temperament. Never attacks of brain disturbances or convulsions. A year age, without visible cause, a sudden violent headache and vomitings and dizziness without rise of temperature for 48 hours. No trauma.

Five hours before admittance to the hospital, the patient collapsed suddenly and without warning and became unconscious. During his stay in the hospital remained comatose for six full days, but brightened up for brief periods. Was sub-febrile. Pulse, 60—70. Paresis of the right facialis, right arm and right leg. Abdominal and cremaster reflexes absent. Babinsky positive in both legs. Patellar reflexes brisk. Reaction of the pupils to light normal. Fundi normal. X-rays revealed no pathological changes of skull. Blood-pressure, 90 (syst.). Heart and other internal organs normal. No luetic stigmata. Urine: no albumen. After a fortnight's anti-luetic treatment the paralysis began rapidly to decrease; and after a total of about five weeks there remained a slight paresis of the facialis and of the arm. A mo-

derately severe paresis of the right leg. Lumbar puncture a month after the first attack showed a pressure of 120 mm. Nonne negative; 10 mononuclear cells per mm³ and negative W. R. Two months after the first attack there remained a slight paresis of the arm and the gross strength of the arm and leg was somewhat diminished. General condition normal.

As there seems to be no reason for suspecting emboli, encephalitis or tuberculosis, cerebral hæmorage secondary to a tumour or lues seems most probable. Lues can probably not be wholly excluded in spite of the negative W. R. of the lumbar fluid. TEZNER has described 11 cases of congenital cerebral lues, 2 of which had negative W. R. in the lumbar fluid; PRZEDPELSKA 3 cases, of which 2 showed negative W. R.; and A. SCHMINCKE 1 case with considerable luetic changes of the vessels in the brain and an abundance of spirochaetae in the infiltrated, soft membranes of the spinal cord, repeatedly with negative W. R. of the lumbar fluid.

4. DR. JACOBSON: *Demonstration of lumps of casein in the faeces.*

5. DR. HELLSTRÖM: *Case of frequent absent-mindedness.*

6. DR. WETTERDAL (guest): *The treatment of melaena vera idiopathica.* To be published in *Acta Gynecologica*. Vol. IV.

7. Prof. JUNDELL: *Two contrivances for infants' beds.*

Fig. 5 represents an arrangement in a bed designed to facilitate the treatment of, or to prevent, eczema on the back and neck in children who have to keep their beds. In cachectic children, in exudative children, and in children who sweat very much there easily arise papulous eczemas on the back, if they have to keep their beds for a long time. These eczemas are often troublesome to deal with, and not infrequently develop into troublesome or dangerous furuncles. A factor contributing to the rise and persistence of these changes in the skin is that the children lie continuously on bedding which is more or less thoroughly saturated with sweat, urine and faeces. The waterproof which is always spread over the mattress, of course, forms, together with the damp bedding, a hot wet compress which is constantly acting and irritating. The arrangement shown in the figure is calculated considerably to diminish the intensity of the irritation. The arrangement consists of an iron frame, sufficiently large practically to fill the bed-space. The frame work is filled with a coarse network of soft but at the same time lasting

yarn with knots as small and soft as possible. The framework is fastened to the edges of the bed by means of leather straps and can with their help be placed higher up or lower down in the bed-space. When the child has been dressed in the usual way and not unnecessarily warmly, it is laid down direct on the net without a water proof sheet beneath it and without a pillow. As a support under the head only a folded napkin or diaper. By raising the main ends of the frame work the body can be

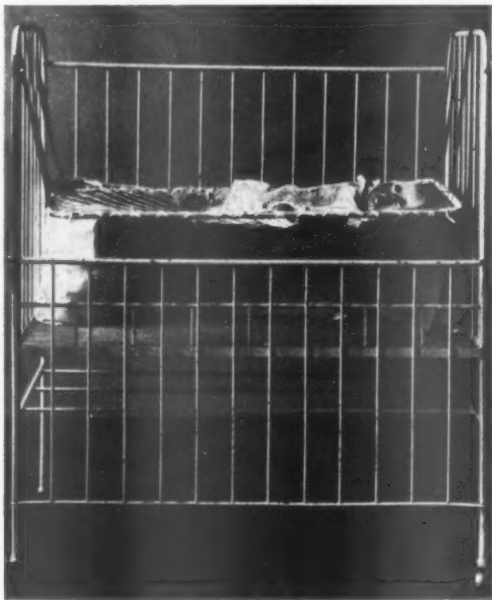


Fig. 5.

placed at any slope desired. In order to prevent the possibility of an excessively cooling evaporation from the saturated clothes, the ordinary mattress is laid on the bottom of the bed, and one or two blankets are fastened round the framework of the bed between it and the ends of the bed, so that the blankets hang down like a curtain against the mattress. (In the figure one of the blanket curtains has been removed.)

In private houses where people are unwilling to procure the above mentioned iron frame, the same result can be obtained by

stretching the thinnest possible, but not too yielding fabric, e. g. some loosely woven cotton cloth, right across the bed-space.

Fig. 6 represents an arrangement designed to give children the chance of moving freely in the bed and to practise walking. In sick departments with wards for many children, of course, there is always the danger

of the children transmitting infection to one another if they are allowed to walk or crawl about the ward as they please. For my own part, I think that this danger is so great that I rather have small children remaining each in their own bed, even if they can walk or crawl along the floor. With the form of bed figured above, with high collapsible ends, it is not necessary to tie such children with braces or the like, but they are allowed to move about in the bed as much as they wish and are able to. But their movements are restricted and difficulty is thrown in their way owing to the fact that the bottom of the bed consists of the more or less soft mattress with the usual waterproof covering. Now my method is to change the mattress in the daytime for a loose bottom of cardboard, which is covered with waterproof sheeting. This cardboard, which is $\frac{1}{2}$ cm. to 1 cm.



Fig. 6.

thick, is very easy to get, is cheap, and can easily be cut to fit any bed whatever. Thus the children are free to walk or crawl about all day in the bed when they wish and to lie down when they wish on this bottom, which is sufficiently firm to walk on and certainly not too hard to lie on. If any one should think that this cardboard bottom is too hard to lie on, it is easily possible to place between the cardboard and the waterproof sheeting a layer of some thin blanket, possibly an worn-out one. In that case the bottom will not be too soft to walk on but more comfortable to lie on. In the daytime the mattress can be kept on a shelf made up of bars fastened under the bed, and in the night-

time the cardboard bottom is placed there and the mattress in the bed.

8. Dr. KJELLIN: *On carriers of diphtheria bacilli in homes for children.*

The lecturer gave an account of some experiences from the homes for children of the Stockholm Boarding-out Institute and from the Working of the Boarding-outsystem, in which carriers of diphtheria bacilli both fell ill again themselves and also transmitted the infection to their surroundings and gave rise to epidemics both in the homes for children and also throughout the boarding-out districts to which they had been sent. In view of this fact the lecturer had proposed measures to the nearest authority in the form of a special isolation home for bacillus-carriers taken in at the home for children.

In this matter an expression of opinion had been asked from the chief physician of the epidemic hospital, who had neither supported nor rejected the proposal, but had pointed out the difficulties in the way of carrying it out, and consequently the measures had been turned down. This report was criticized; and in the course of the discussion the point was brought forward, over and above the purely bacteriological point, whether on the whole these bacillus-carriers ought to be regarded as transmitters of infection, whether in that case it could be regarded as permissible to house them among other more or less sickly children in children's institutions or to board them out with foster parents and allow them to go to school, and whether isolating measures should not rather be taken for such children.

Session of December 5th 1924 at Svenska Läkarsällskapet.

The question for discussion was »measures against carriers of diphtheria bacilli, with special reference to homes for children and the boarding-out of children».

Openers: Dr. KJELLIN [see above] and Prof. TH. HELLSTRÖM.

The view of the second opener, that there was little to be gained by arranging special isolating homes for carriers of diphtheria bacilli, was accepted by the majority of those who took part in the discussion.

Session of February 16th 1925 at Barnsjukhuset Samariten (Physician in-chief: Dr. Nordgren).

1. Dr. HELLSTRÖM: *Case of tuberculosis of the lungs and bones in a child 7 months old.*

2. Dr. HERLITZ: *Case of morbus maculosus Werlhofii.*

Boy, aged 7. For a twelvemonth past typical thrombopenic purpura with the normal coagulation time of the blood, a greatly prolonged time of bleeding (about 1—1½ hours), and a number of platelets as little as 15,000—30,000 per mm.³ After intramuscular injections of blood at 10 cm.³ up to as many as 6 times during the course of about a month had been attempted without any effect on the period of bleeding and the number of thrombocytes, arsenic was administered per os (Liquor Arsenitis kal. 2 dr. × 3) with apparently prompt effect. After 10 days the bleeding period was 8 minutes and the number of thrombocytes about 100,000 per mm.³ The general state of health has rapidly improved; there have been no fresh sub-cutaneous bleedings, and the hemoglobin-content has increased from 35 (Autenrieth) to 75. The patient's condition was stationary for a month. During the following 6 months the general condition has been well maintained with some periodical arsenic treatment three weeks at the time. Towards the end of the interval between the treatments the bleeding times have regularly become longer and the number of thrombocytes has diminished, and there have been minor bleedings of the skin.

3. Dr. RAGNAR NORDGREN: *On the treatment of acute glomerulo-nephritis with occasional protein- and saltfree diet.*

v. NOORDEN's proposal to treat acute glomerulo nephritis, when uraemia is threatened, with sugar alone, dissolved in fruit-juice, has been adopted by TEDESCO, BRATKE and others, inasmuch as for some days they have given patients with the disease mentioned, even when there was no threat of uraemia, an absolute sugar diet and have obtained good results from it. With the same object of giving a diet free of proteins and salt MENDEL has made use of raw fruit and has also got good results from that. At Barnsjukhuset Samariten during the years 1922—1924 all cases of acute glomerulo-nephritis have for some days had one or other of these diets or a mixture of the two. The number of patients who have been thus treated is 12. To these must be added 4 cases which, on admission to the hospital, had

had the usual diet poor in proteins and salt, but which, as this diet had not had the desired effect, had had some sugar or fruit days interpolated on one or two occasions. In order to form an opinion as to the value of these dietetic methods I have compared these 16 cases with those which, during the years 1919—1921, had had the usual diet throughout the whole illness. Between the period of days without proteins and salt the diet for all patients has been the usual diet with a small amount of proteins and salt.

The material is too small to warrant the drawing of any absolute conclusions. When days entirely without proteins and salt have been interpolated, the diuresis has usually come earlier than with the ordinary diet. The explanation of this may be that the patients have been deprived of all salt in their food, which has naturally had a favourable effect on the secretion of urine. When the patients have had repeated sugar or fruit treatment, the diuresis has under the first diet increased during the days they had that treatment, fallen after the end of the treatment and then quickly risen to the normal amount. The uraemic symptoms seem to have disappeared earlier under this method of treatment than under the other. As a rule, the albumin-content of the urine and the nature of the sediment have not been more affected by this diet than by the other. In some cases, when the illness has lasted some weeks, the albumin-content of the urine has disappeared in a perceptible manner on the introduction of the diet entirely without proteins and salt. No harm has ever been observed to follow this treatment. This interpolation of days entirely without proteins and salt seems to have been of benefit for the patients.

4. Dr. NORDGREN: *On the treatment of enuresis nocturna.*

This illness is a neurosis and ought to be treated as such. The difficulty of estimating the result of treatment in this illness lies in the fact that so many factors of a purely suggestive character may be of decisive importance and that the symptoms may sometimes cease spontaneously for long periods. Now as the sickness is influenced purely suggestively, much importance attaches to the doctor's method of treating the patient. He must first and foremost be able to gain the confidence of the patient and treat him as an invalid and not as an inferior individual. Further, he must be able to inspire the patient with the belief that the sickness can be cured. A number of purely bodily sicknesses such as phimosis and adenoid vegetation,

must be treated whether that treatment has a suggestive effect or not. In order to diminish the secretion of urine during the night the patient ought not to have any liquid or raw fruit during the last three or four hours before bedtime. Salt food should also be avoided. The last thing the patient ought to do before going to sleep is to empty the bladder. Then the patient ought to be thoroughly aroused (according to RIETSCHEL) after sleeping 2 hours or even before, if that proves to be necessary, and afterwards 1—3 times during the night according to requirements in order to make water. It is highly important that the patient should be thoroughly awake so that he does not make water in a more or less sleeping condition, for if he does so, he easily becomes accustomed to wet his bed whilst sleeping. As patients with this sickness are often weakly, an attempt should be made to raise their general condition by ordinary strengthening medicine and purely hygienic measures.

Three patients, aged $3\frac{1}{2}$, 5 and 8 respectively, have been treated by this method in private practice. All of them have been made quite free of symptoms after about a fortnight's treatment. 8 patients with ages varying between 2 years 5 months and 7 years have been treated in the same way at Barnsjukhuset Samariten. Unfortunately they have stayed too short a time in the hospital to permit the treatment being made quite effective. A five-year-old girl with adenoid vegetations and enlarged tonsils, which could not be operated on in consequence of inflammation in the organs, showed no improvement from the treatment. The others were all cured, one only after the administration of atropin. The method must be regarded as good and ought to be further tested.

5. Dr. HERLITZ: *Case of encephalitis(?)*.

M. J., girl, aged $6\frac{1}{2}$. No nervous diseases or epilepsy in the family. The patient began to walk at $1\frac{1}{2}$ and to speak at $2\frac{1}{2}$. Since the age of 3 she is said to have sometimes »moved one leg somewhat stiffly». Two years ago an attack of unconsciousness without rise of temperature, with clonic convulsions all over for an hour, during which time she made water and evacuated. After the attack slept for about an hour. After that »quite well» till May 1924, when she fell ill, with difficulty in swallowing, cough and rise of temperature.

Some days later she came to Barnsjukhuset Samariten, when she had an angina foll. and bad bronchitis. After some days the temperature became subfebrile, the throat recovered and the bronchitis got better. Afterwards the patient began to decline

more and more into a state of stupor-like psychomotoric obstruction. She seldom responded when spoken to, and then only after a very long latent period. She often lay for half an hour motionless and staring. Nothing abnormal with regard to her cranial nerves, fundi or pupillary reflexes. It was impossible to test her sensibility, but the patient reacted well if pricked with a needle.

Motility. At intervals of half-an-hour to two hours the patient had attacks of tonic cramp, which set in rapidly and were universal from the start, with marked clouding of the consciousness for 2—15 minutes. During these attacks the patient lay making faces and usually with marked athetotic movements of her hands. No biting of the tongue. No discharge of urine. During the attacks the pupils reacted to light, although somewhat sluggishly. Between the attacks the muscles of the whole body were as in a state of slightly increased tension, especially those of the abdomen. The muscles of the arms were sometimes lax. A fortnight after falling ill she found it difficult to keep her balance. A week later she could not stand or sit, but wobbled in all directions until she fell. No nystagmus. No stiffness of the neck. Kernig negative. Lumbar puncture: pressure, 120 mm.; Nonne and Pandy negative; 1 lymphocyte per mm.³; W. R. negative. Patellar, abdominal, and radio-periosteal reflexes normal. Babinsky's phenomena lacking. Heart, lungs abdomen normal.

During her stay in the hospital the stuporous condition became more and more marked; the temperature lay between 37.2° and 37.5°; the attacks increased in frequency; the patellar reflexes became exaggerated, and ankle clonus appeared. Babinsky was still lacking. After a month a second lumbar puncture revealed the same conditions as before. The last few days before death the tonic cramps were practically continuous. Death occurred after an illness of about seven weeks.

From the post-mortem records. The sections of the brain showed a general slightly increased number of bleeding-points. A section from the cortex of the brain, the basal ganglions and the pons showed in some places insignificant perivascular infiltrations, often of hemorrhagic type.

Thus the patient fell ill with the appearance of an acute infection of the air passages and from that sank directly into a stuporous state with a subfebrile temperature, general rigidity of the muscles with attacks of tonic cramps and athetosis and marked static ataxia. It is worthy of remark that the pupillary reflexes during the attacks were fairly brisk, and that there was

no sign of Babinsky's phenomena. The athetosis, the convulsive attacks and the increased reflexes without Babinsky point to a lesion of the extra-pyramidal motor apparatus in the basal ganglia and the stem of the brain. The clinical picture in other respects, with its non-activity and the muscular rigidity, fits in well with this assumption. Of late, since the doctrine of an extra-pyramidal regulation of motility has assumed a firmer form, there has been a tendency to include the cerebellum in that apparatus. Thus a disturbance of balance, as in the case before us, might possibly be traced to pathological processes in the nuclei of the stem of the brain, with consequent disturbances of muscle-tonus.

The clinical course of the illness accords best with encephalitis, nor do the records of the post-mortem examination tell against such an assumption.

Session of March 6th 1925 at Allmänna Barnsjukhuset (Physician-in-Chief: Prof. Jundell).

1. Dr. HELLSTRÖM: *2 cases of diabetes.*
2. Dr. HELLSTRÖM: *Case of neurofibroma.*
3. Prof. JUNDELL: *Case of intestinal infantilism.*
4. Dr. WEJDLING: *Case of infantile cerebral spastic paralysis.*

History. Parents healthy. Two maternal uncles died of pulmonary tuberculosis 15 years ago. No cases of convulsions or mental derangements in the family. Second of two children, the first being a boy of 1 1/2, healthy.

Gestation and delivery normal, the labour lasting 8 hours. Bottle-fed from the beginning; very difficult to deal with; on attempt to give the breast the patient sucked scarcely at all. At the age of 6 days, when the patient screamed terribly so that he became blue in the face, he had an attack of clonic convulsions with twitchings in all the extremities; this lasted 2—5 minutes. He had ten similar attacks during the next 6 hours. After a tepid bath the attack ceased. After that the patient lay unusually torpid and did not cry for 3 weeks, and it was now observed that the patient was stiff in arms and legs, thus at the age of 3 weeks. The stiffness is said to have diminished slightly at times, but it is periodically as intensive as at the beginning. Has not given the impression of being feverish at any time.

No vomitings. Stools normal. After the age of 3 weeks the patient began to give the impression of being brighter and sometimes cried. He is even said to be able to laugh(?). Does not play with his fingers.

Status on admission, ²⁰/₁ 25. The patient holds his arms in a peculiar position: they are powerfully pronated right from the shoulder-joints. The pectoral muscles violently contracted with sharp edges, and also the upper part of the trapezius and the supraspinatus, especially on the right side. The head is bent backwards, and the patient offers considerable resistance when the head is bent forward, which can only be done for some few degrees beyond the upright position. The lower extremities also show spasticity, though less markedly, and they do not assume any wrong positions, though the adductors have a slight predominance. In prone position the patient makes no attempt to raise the head.

Reflexes. Patellar reflexes considerably exaggerated; no ankle clonus (Babinsky regularly positive). Abdominal reflexes cannot be obtained, nor the cremaster reflexes (descensus incomplete). Tendon reflexes also exaggerated. Wassermann in the blood negative.

Lumbar puncture: initial pressure, 140 mm.; final pressure, 120 mm. H₂O; 7 cm.³ clear fluid tapped; 2 cells per cm.³.

Eyes show an alternating convergent strabismus of a spastic type. The upper eyelids seem to be abnormally raised. The movements of the eyes not co-ordinated, eyes do not fix. The pupillary reflexes normal (to light). Fundi: slight atrophy of the opticus of a neuritic kind (LINDBLAD). Flicking the upper branches of the facialis causes a twitching as quick as lightning in the neighbourhood of the upper eyelid, while no twitching occurs in the lower branches of the facialis. The anterior fontanelle of ordinary tension, open to the finger-tip, edges firm.

The patient's cries strike one as rather weak, hoarse and monotonous; the play of expression is monotonous and somewhat stiff. In crying the mouth is not extended sideways but rather up and down. Deglutition normal.

Comments. The present case of cerebral spastic paralysis is of a most unusual type. Dr. SILVERSKIÖLD, whose doctoral treatise had dealt with Hemiplegia spastica infantilis (91 cases), had not seen such a case before. The spastic parietic symptoms are worse in the proximal parts; the movements in the hands and feet are relatively little reduced in relation to those of the shoulder-joints; moreover the arms are considerably more affected than the legs: the play of expression is monotonous and somewhat stiff, and the movements of the mouth are somewhat distorted. These are,

in the main, the symptoms that are characteristic of hemiplegias. To all this must be added the fact that, so far as one may judge from the anamnesis, the lesion has arisen post-natally, a fact which, according to IBRAHIM, is typical of hemiplegias in childhood. The abnormality in the expression shows that not only the cortico-spinal but also the cortico-bulbar tracts are affected: here we have slight symptoms of what is known as pseudo-bulbary paralysis. But the deglutition movements seem to be normal. No symptoms resembling epilepsy have appeared since the attacks at the age of 6 days, a condition which is generally regarded as a sign of hemiplegia. But on the whole the general appearance presented by the illness would seem to agree fairly well with what is called in Feer's textbook

Hemiplegia spastica infantilis bilateralis, developing into tetraplegia.

As the expressional muscles are doubly innervated, the derangements in the play of expression must be due to some injury or other in the cortico-bulbar tracts on *both sides*.

It is difficult to express an opinion as to the etiology of the case. SILFVERSKIÖLD has »etiology unknown» in 53 out of his 91 cases, i. e. 58%. Syphilis would seem to be out of the question, and besides it is a very unusual cause of these changes in Scandinavia. W. R. negative. The lumbar puncture gave no reason to suspect bleeding. Possibly, despite the history, we have here a congenital anomaly or possibly a malformation.

5. Dr. JACOBSON: *On the suspension stability of blood of infants.*

**Session of April 3rd 1925 at Sachska Barnsjukhuset (Physician-in-Chief:
Dr. H. Ernberg).**

1. Dr. NORDGREN: *Case of bradycardia in a boy aged 7 1/2.*

Boy, aged 7 years and 5 months. Admitted to Barnsjukhuset Samariten, 17/s 25. Has never before had rheumatism of the joints or heart troubles. Fell ill at the end of December 1924, with slight pains in the ankles and the wrists. The temperature has often been nearly 38° C. in the evenings. In the middle of February 1925 worse pains in the left ankle joint. The heart felt sometimes »as if it had stopped». This feeling was so marked that the patient was frightened. No icterus.

Status on admittance. General condition considerably affected. Flesh normal, colour of the skin normal. Slight dyspnoea. Very

weak and tired. No cough. No Gmelins reaction of the urine. No albuminuria. No oedema. The left ankle joint much swollen and very tender. Praecordial pains. Throat somewhat reddened. Limits of the heart normal. No bulging. Slight systolic depressions extending over the praecordia. No fremitus. Marked respiratory arrhythmia of the heart, every 8th—12th beat disappears (no extrasystoles). Slight systolic murmur over the whole heart. The second sound over the aorta and the arteria pulmonalis slightly accentuated. Pulse, somewhat soft and irregular. Its frequency is shown in the curve. No pulsating veins in the neck.

Treatment: Salicylas natricus. Diary notes: $23\frac{1}{2}$ 25, pains and swelling in the ankles have disappeared. — $3\frac{1}{2}$ 25. Salicyl. natr. stopped yesterday. The systolic depressions reduced. Arrhythmia less pronounced. Pulse 58. — $13\frac{1}{2}$ 25. Roentgen examinations showed no enlargement of the heart. — $21\frac{1}{2}$ 25. Systolic murmur strongest at the base. If the patient ran about a little the pulse went up to 120. After lying down for a minute the pulse fell to 58. An electro-cardiographic examination gave the following results: no disarrangement in the passage of the impulse between auricle and ventricle. In this examination there was also observed a marked arrhythmia of the sinus, sometimes of a respiratory type. — $28\frac{1}{2}$ 25. After the patient had run about a little the pulse went up to 136, and after he had lain down for half a minute, it fell to 60. Ophthalmoscopic examination revealed no swollen disc.

This is a case of bradycardia. Disease in the central nerve-system can be excluded as a cause for this. We may also exclude a 'functional cause', as no heart remedies had been administered, and as no icterus and uraemia had occurred. Nor can we regard

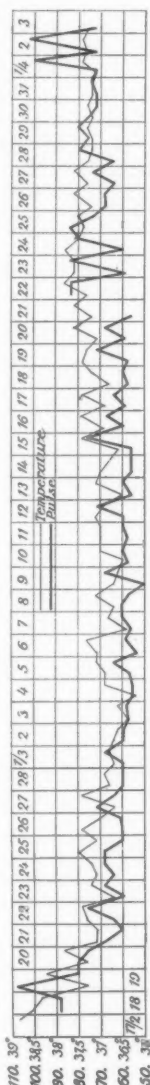


Fig. 7.

it as a convalescent bradycardia after a polyarthritis, as that was only mild and the slowness of the pulse lasted a long time. Consequently the cause of the bradycardia is to be sought either in some injury to His's bundle (heart block) or in some irritation to the nervus vagus. The first alternative is favoured by the fact that the pulse went up to 120 or 136, when the patient ran about for a little while and fell to 58—60 after a rest of 60—30 seconds. But the electro-cardiographic examination showed that heart-block could be excluded. Hence there remained as the cause for the illness only an acute irritation of the nervus vagus, caused by the inflammation of the different parts of the heart.

2. Dr. HJÄRNE: *Case of congenital atrophy of the optic nerve.*

3. Dr. HJÄRNE: *Case of Nephrosis.*

Boy, aged 4 $\frac{1}{2}$, previously healthy (apart from measles and whooping-cough), admitted to Kronprinsessan Lovisas Vårðanstalt ^{27/12} 24. Had fallen ill 8 days before admission, had become swollen and pale, and the amount of urine had diminished. No headache, no vomitings, no retchings; bright, good appetite, had drunk strikingly little. No sickness demonstrable before the present onset.

On admission. Unaffected, no headache. — Much oedema of the skin, hydrothorax, ascites. *Small quantities of urine* + + + albumin, Esbach 10—12 $\frac{0}{\infty}$, and more. Abundant sediment, consisting of granular casts, moderate amount of white corpuscles, not more than one or two red corpuscles. — *Blood pressure* on the day of admission, $\frac{110}{70}$ mm. Hg. afterwards 80—85—90 mm. systolic, thus no increase. — Non-protein nitrogen in the blood 40 mgr/100 cm.³ (Folin). Normal fundi.

Thus the symptoms indicate a nephrosis.

Condition unchanged for 3 weeks. After that high temperature (39°—40°), hydrothorax and oedema on the back prevented auscultation.

Without effect on diuresis and weight were: salt- and fluid-free diet, diuretin 0.15 \times 4, caffein 0.05 \times 3. venesection, 80 cm.³ blood.

Some effect was yielded by Urea 50 gm. in 100 gm. of water; the same day the quantity of urine was 550 cm.³, as compared with 200—250—100 cm.³ in the previous days.

Full effect was given by Theocin 0.10 \times 3, by which the weight was diminished in 5 days from 18.0 to 13.3 kg. at the same time as the quantities of urine were 650—1,400—1,100—600—500 as against 100—150 in the preceding days.

Effect on the albumin: In the preceding weeks, undiluted over 12‰ diluted 20—30‰, depending on dilution. On the first day of diuresis $\frac{1}{2}$ ‰, afterwards only traces of albumin and none at all, and casts disappeared.

In spite of an attack of empyema with partial resection of the rib restored to full health (on demonstration free of albumin for 2 months, and normal temperature for 3 weeks).

4. Dr. GYLLENSWÄRD: *Investigations of what is known as leucocytosis of the digestion.*

5. Dr. ERNBERG: *Tuberculin diagnostics during infancy.*

A comparison of 41 cases of tuberculosis, representing all the cases of tuberculosis under the age of 3 observed in Sachska Barnsjukhuset during the last three years, not including cases of tuberculous meningitis and miliary tuberculosis.

The usual procedure in the tuberculin test had been Pirquet's cutaneous test, and, if the reaction were negative, $\frac{1}{10}$ or possibly 1 milligram of tuberculin subcutaneously. The lecturer emphasized the fact that in the case of undoubtedly active tuberculosis — even apart from cases of generalization and extremely advanced cases — it was extremely common for a larger dose of tuberculin, than that which is absorbed into the organism with Pirquet's test, to be required in order to obtain a positive reaction. Out of 41 cases only 23 had immediately shown an indisputable Pirquet reaction.

An analysis of the cases further showed that, with a hospital clientele like this, a large number of the patients had come to the hospital owing to the symptoms being acute, not caused by tuberculosis, of which the parents often had no knowledge, but by an acute nasopharyngitis. It was not impossible that this might explain the comparatively small sensibility to tuberculin in some of the cases, but certainly not in all.

6. Dr. ERNBERG: *Case of intestinal infantilism with repeated attacks of bleeding.*

Boy, now aged 1 year and 7 months. Birth-weight, 3,470 gr. Brought up on various milk foods till the age of 6 months. From the age of 8 months repeated diarrhoea and falling-off in weight. Admitted to Sachska Barnsjukhuset at 10 months. Status on admission: pale, neuropathic. Extremely flabby flesh. Hb. 89 (Autenrieth). Tuberculin test negative. Temperature normal. Weight, 7,700 gr. Clear signs of acute pharyngitis.

it as a convalescent bradycardia after a polyarthritis, as that was only mild and the slowness of the pulse lasted a long time. Consequently the cause of the bradycardia is to be sought either in some injury to His's bundle (heart block) or in some irritation to the nervus vagus. The first alternative is favoured by the fact that the pulse went up to 120 or 186, when the patient ran about for a little while and fell to 58—60 after a rest of 60—30 seconds. But the electro-cardiographic examination showed that heart-block could be excluded. Hence there remained as the cause for the illness only an acute irritation of the nervus vagus, caused by the inflammation of the different parts of the heart.

2. Dr. HJÄRNE: *Case of congenital atrophy of the optic nerve.*

3. Dr. HJÄRNE: *Case of Nephrosis.*

Boy, aged 4 $\frac{1}{2}$, previously healthy (apart from measles and whooping-cough), admitted to Kronprinsessan Lovisas Vårdanstalt ^{27/12} 24. Had fallen ill 8 days before admission, had become swollen and pale, and the amount of urine had diminished. No headache, no vomitings, no retchings; bright, good appetite, had drunk strikingly little. No sickness demonstrable before the present onset.

On admission. Unaffected, no headache. — Much oedema of the skin, hydrothorax, ascites. *Small quantities of urine* +++ albumin, Esbach 10—12 $\frac{0}{100}$, and more. Abundant sediment, consisting of granular casts, moderate amount of white corpuscles, not more than one or two red corpuscles. — *Blood pressure* on the day of admission, $\frac{110}{70}$ mm. Hg. afterwards 80—85—90 mm. systolic, thus no increase. — Non-protein nitrogen in the blood 40 mgr/100 cm.³ (Folin). Normal fundi.

Thus the symptoms indicate a nephrosis.

Condition unchanged for 3 weeks. After that high temperature (39°—40°), hydrothorax and oedema on the back prevented auscultation.

Without effect on diuresis and weight were: salt- and fluid-free diet, diuretin 0.15 \times 4, caffeine 0.05 \times 3. venesection, 80 cm.³ blood.

Some effect was yielded by Urea 50 gm. in 100 gm. of water; the same day the quantity of urine was 550 cm.³, as compared with 200—250—100 cm.³ in the previous days.

Full effect was given by Theocin 0.10 \times 3, by which the weight was diminished in 5 days from 18.0 to 13.3 kg. at the same time as the quantities of urine were 650—1,400—1,100—600—500 as against 100—150 in the preceding days.

Effect on the albumin: In the preceding weeks, undiluted over 12 ‰ diluted 20—30 ‰, depending on dilution. On the first day of diuresis $1\frac{1}{2}$ ‰, afterwards only traces of albumin and none at all, and casts disappeared.

In spite of an attack of empyema with partial resection of the rib restored to full health (on demonstration free of albumin for 2 months, and normal temperature for 3 weeks).

4. Dr. GYLLENSWÄRD: *Investigations of what is known as leucocytosis of the digestion.*

5. Dr. ERNBERG: *Tuberculin diagnostics during infancy.*

A comparison of 41 cases of tuberculosis, representing all the cases of tuberculosis under the age of 3 observed in Sachska Barnsjukhuset during the last three years, not including cases of tuberculous meningitis and miliary tuberculosis.

The usual procedure in the tuberculin test had been Pirquet's cutaneous test, and, if the reaction were negative, $\frac{1}{10}$ or possibly 1 milligram of tuberculin subcutaneously. The lecturer emphasized the fact that in the case of undoubtedly active tuberculosis — even apart from cases of generalization and extremely advanced cases — it was extremely common for a larger dose of tuberculin, than that which is absorbed into the organism with Pirquet's test, to be required in order to obtain a positive reaction. Out of 41 cases only 23 had immediately shown an indisputable Pirquet reaction.

An analysis of the cases further showed that, with a hospital clientele like this, a large number of the patients had come to the hospital owing to the symptoms being acute, not caused by tuberculosis, of which the parents often had no knowledge, but by an acute nasopharyngitis. It was not impossible that this might explain the comparatively small sensibility to tuberculin in some of the cases, but certainly not in all.

6. Dr. ERNBERG: *Case of intestinal infantilism with repeated attacks of bleeding.*

Boy, now aged 1 year and 7 months. Birth-weight, 3,470 gr. Brought up on various milk foods till the age of 6 months. From the age of 8 months repeated diarrhoea and falling-off in weight. Admitted to Sachska Barnsjukhuset at 10 months. Status on admission: pale, neuropathic. Extremely flabby flesh. Hb. 89 (Autenrieth). Tuberculin test negative. Temperature normal. Weight, 7,700 gr. Clear signs of acute pharyngitis.

An attempt to feed up the child with an ordinary milk mixture resulted in a rapid diminution of weight. Afterwards breast-milk was administered periodically as exclusive food, and periodically together with gruel made with thin milk or ordinary gruel, later with the addition of vegetables and experimentally with other solid food.

Characteristic of the subsequent course of the illness was an extremely violent reaction to pharyngeal infections. One such infection in November 1924 was accompanied by numerous subcutaneous bleedings in combination with rise of temperature and a wretched general condition. Improvement after two injections of blood intramuscularly, 20 c. c. each. On $2/3$ 25 bleeding from the gums and also some subcutaneous hemorrhages, also in connection with an acute pharyngitis (treatment: haemoplastin). On $22/3$ 25 fresh bleeding from the gum in connection with teething and infection of the throat.

During the whole of his stay in the hospital a latent spasmophilia, with very low electric values; never any clinical symptoms of rachitis. In the beginning of January 1925 a swelling of one leg, which roentgen examination showed to be due to a spontaneous fracture of one femur (the whole of the bone tissue atrophic; no indication whatever of rachitis or Barlow). Examinations of the blood revealed increasing anaemia. Gradually the evacuations became light-coloured and very plentiful, as in the case of intestinal infantilism.

The periods when the child was fed mainly or wholly on breast-milk showed a striking improvement in the child.

It was thus a case of intestinal infantilism with repeated attacks of bleeding and a considerable degree of brittleness of the bones, without clinically demonstrable rachitic changes. Throughout the whole course of the disease it seemed as if the extremely low power of resistance to pharyngeal infections played a large part.

7. Dr. GYLLENSWÄRD: 3 cases of cow's-milk idiosyncrasy.

8. Dr. ERNBERG: A peculiar type of convulsions in infants.

Case I. Child aged $1\frac{1}{2}$ months, $18/11$ 23— $10/1$ 24. Healthy parents. No epilepsy in the family history. Born in due time. Breast-fed for one month. Slight cough for a week before admittance and apt to scream. Received 900 $\frac{1}{3}$ milk. In the morning a green, mucous evacuation. In the forenoon an attack of general convulsions.

On admittance: weight] 3,730 gr. Skin of a pale yellow

colour. Hb. 74. Somewhat irregular afebrile temperature. Urine normal. Anterior fontanelle somewhat depressed. No stiffness of the neck. Normal reflexes. Tuberculin tests negative. Wassermann negative. Clear nasopharyngitis and laryngitis. During the next 24 hours several attacks of general convulsions. Lumbar puncture: pressure, 11 cm., after tapping 5 ccm. of clear fluid the pressure was 8—9 cm. Nonne-Apelt negative. Pandy negative: 2 cells per mm³. For a day or two a stiff expression in the face, with a one-sided and variable direction of the gaze. Moves the tongue to and fro between the lips.

The child was treated, as suffering from a very severe derangement of nutrition owing to infection of the throat, with water diet for 24 hours, breast-milk in increasing amounts, and during the earlier days Ringer's solution sub-cutaneously and stimulation. Improvement in the general condition after a few days. No fresh convulsions. After 2 months the child was discharged from the hospital well, with butter-gruel (Czerny) as diet. Was afterwards followed up until the age of 8 months. Never any sign of spasmophily, rachitis, tuberculosis or lues. Got on splendidly.

Case II. Was a child of 2 1/2 months, a full-time breast-fed child, who in connection with catching a chill at home fell ill with a rise of temperature, which lasted only for about a day. Some days later was admitted to the hospital in a weak condition and with subnormal temperature. Repeated attacks of convulsions. No signs of meningitis, lues or tuberculosis. Became quite healthy. Was followed up till the age of 8 months.

The lecturer had observed several similar cases. Thus it was a question of children in early infancy with acute nasopharyngitis and serious general symptoms, where, *without any increase in temperature*, infection resulted in attacks of convulsions. In spite of these the prognosis was not at all necessarily bad.

9. Dr. GYLLENSWÄRD: *On cutaneous protein reaction in eczema.*

Session of May 8th 1925 at Kronprinsessan Lovisas Vårdanstalt (Physician-in-Chief: Prof. Wernstedt).

1. Dr. HJÄRNE: *Case of stricture of the oesophagus (cardio-spasm?) in infant.*

2. Prof. JUNDELL: *Case of tuberculosis.*

3. Prof. WERNSTEDT: *Case of hemiplegia.*

4. Prof. WERNSTEDT: *Case of tuberculosis of the mesenteric glands.*

5. Dr. BÖTTIGER and Dr. WAHLGREN: *Case of malignant tumour (adeno-sarcoma) in the posterior mediastinum.*

A boy, 17 months old, who had previously been healthy. Began to walk at the age of 14 months and had always been lively and active. Had been querulous for a fortnight, and his body had appeared to be tender when touched. One morning 5 days before admission, had not been able to stand on his legs. Temperature not taken. Sent into the hospital under the diagnosis »severe rachitis».

On admission the patient was afebrile and both legs were flaccid and completely paralysed, with reflexes absent. Slight rachitic changes. Slight stiffness of the neck and a certain rigidity in the back. In making a diagnosis the first idea was a poliomyelitis. During the following weeks the paralysis was unchanged, but there appeared in addition a derangement of sensibility and paresis of the bladder, which showed that there was a lesion of the entire spinal cord. A more and more pronounced deformity in the lower parts of the thoracic spine proved to be due to a destruction of the bodies of the 9th—11th vertebrae with the intervertebral discs fairly well preserved. The patient showed a negative reaction to repeated tuberculin tests and this, in combination with the relatively well preserved intervertebral discs spoke against a tuberculous process. In view of the afebrile course of the illness a septic spondylitis was out of the question. On a second roentgen examination the destruction of the vertebral bodies had proceeded still further and the corresponding parts of the ribs were also destroyed, in addition to which both clinical and roentgenological symptoms had appeared of infiltrated processes in the pleurae and lungs. Taking things together, it was clear that we had here a malignant tumour of rapid growth, that had spread directly and by metastatic formations to the surrounding organs. The patient died suddenly after a total illness of 6 weeks.

Extracts from the post-mortem record.

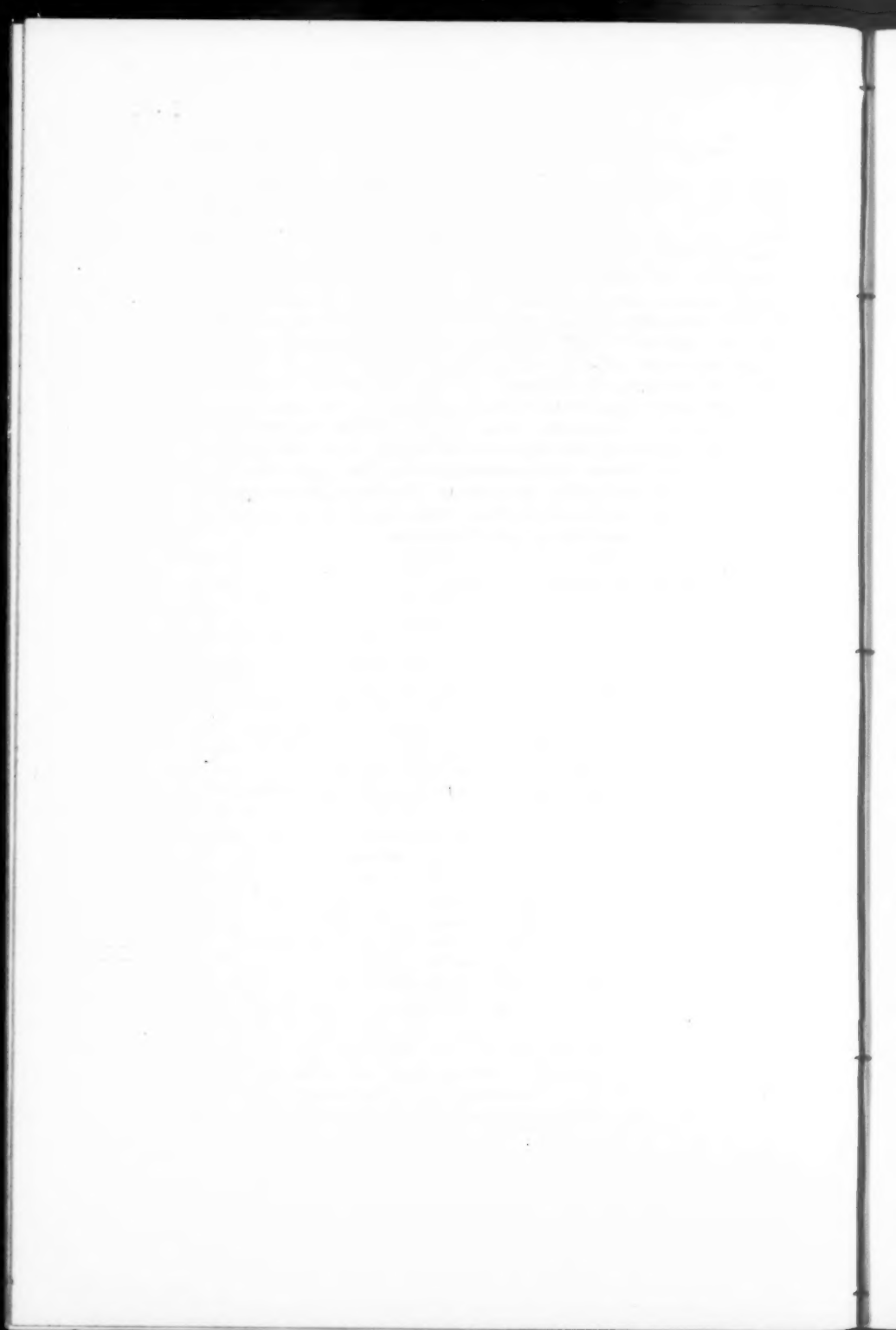
Slight kypho-scoliosis in the lower thoracic spine. (Edema in both legs. In the lower part of the posterior mediastinum there is a greyish-white marrow-like tumour tissue, which has grown into both pleurae, where it forms on the right side a sub-pleural tumour as big as a fist, and on the left side a smaller string-shaped one along the spinal column. Through the hiatus aorticus diaphragm. the tumour tissue grows down into the retro-peritoneal tissue behind the liver and compresses vena cava inf., which,

however, is not thrombosed. The three lowest thoracic vertebrae are entirely permeated by the tumour tissue, and yield to the knife and are pressed together, though not very greatly. From this point fibres of the tumour tissue grow between the various muscles in the back as far as just below the skin. No extension of the tumour into the spinal canal. In the place corresponding to the destruction of the vertebrae the spinal cord is malacic for a distance of 2—3 cm. Numerous metastatic growths in both lungs from the size of a hemp-seed to the size of a walnut. Bilateral serofibrinous pleuritis.

The other organs show no changes worthy of note.

Histological investigation. The tumour is built up of a tissue rich in cells and myxosarcoma-like, in which there are scattered numerous cavities of different shapes and sizes, covered with a very irregular cylindrical epithelium. Here and there there are also solid cores of such epithelium. The tumour may be regarded as a embryonic, malignant, mixed tumour.

6. *Various business of the Section.*



VERLAG VON JULIUS SPRINGER IN BERLIN W 9

Zentralblatt für die gesamte Kinderheilkunde

**Zugleich Referatenteil
der Zeitschrift für Kinderheilkunde**

Herausgegeben von

H. FINKELSTEIN L. LANGSTEIN M. von PFAUNDLER

Berlin

Berlin

München

C. PIRQUET B. SALGE †

Wien

Bonn

Schriftleitung **H. Putzig**-Berlin W 9, Linkstr. 23/24

Das Zentralblatt erscheint 14 tágig in Heften, die zu Bänden von etwa 63—64 Druckbogen vereinigt werden. Der Preis pro Band beträgt R.-M. 60.—.

Im engen Zusammenhang mit dem Zentralblatt steht der

Jahresbericht über die gesamte Kinderheilkunde

Herausgegeben von

Dr. H. PUTZIG

Zugleich Fortsetzung der Bibliographie der gesamten Kinderheilkunde und bibliographisches Jahresregister des Zentralblattes für die gesamte Kinderheilkunde.

Vor kurzen erschien der

VII. Band VIII, 467 S. R.-M. 48.—.

Bericht über das Jahr 1923.

Die ersten sechs Bände erschienen unter dem Titel "*Bibliographie der gesamten Kinderheilkunde*"

und berichten über die Jahre 1911, 1912, 1913, 1920, 1921, 1922.

Det säkra och naturliga sättet för behandling av lunginflammation inbegriper anbringandet av fuktig värme i form av Antiphlogistine över hela bålen.



stimulerar cirkulationen närmast kroppsytan och påskyndar eliminering av toxiner genom sin hygroskopiska, fördelande och osmotiska verkan, varigenom febern nedbringas. Genom att öka den kapillära cirkulationen sker en avlastning i det abnormt höga blodtillflödet till hjärtat och andnöd och cypnos nedbringas.

Lunginflammationspatientens tillstånd förändras från illabefinnande ångslan till vila och lugn, som ofta markerar konvalescensens början.

Begär "PNEUMONIC LUNG" broschyren.

Mer än 100,000 läkare använda Antiphlogistine vid lunginflammation.

Huvudkontor:

THE DENVER CHEMICAL MFG.CO.

New York City, U. S. A.

Representant: KRONANS DROGHANDEL — Göteborg

Laboratorier: London, Paris, Berlin, Barcelona, Florence,
Buenos Ayres, Sydney, Montreal, Mexico City



